



**Programa de Doctorado en Medicina**

**EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA  
BASADA EN LA ELASTOGRAFÍA DE  
TRANSICIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA  
HABITUAL EN PACIENTES CON HEPATITIS  
CRÓNICA POR VIRUS C**

**Tesis Doctoral  
JULIANA DE MANUEL MORENO**

**Directora:  
Dra. Elvira Poves Martínez**

**Alcalá de Henares, 2015**





El trabajo titulado “Evaluación de la fibrosis hepática basada en la elastografía de transición en la práctica clínica habitual en pacientes con hepatitis crónica por virus C”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por JULIANA DE MANUEL MORENO, bajo la dirección de la Dra. Elvira Poves Martínez, Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá.

**Opta al grado de Doctor**

JULIANA DE MANUEL MORENO

Vº Bº La Directora

Fdo: Dra. Poves Martínez





ELVIRA POVES MARTÍNEZ, JEFA DE SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO  
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS, directora de la tesis  
presentada por Doña JULIANA DE MANUEL MORENO.

**INFORMA:**

Que Doña JULIANA DE MANUEL MORENO ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina titulado “EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA BASADA EN LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C”, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

El trabajo alcanza los objetivos planteados, aporta datos originales y nuevas perspectivas sobre la aplicación de esta técnica diagnóstica en nuestro medio. Por todo ello, se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá.

**En Alcalá de Henares, a 12 de Febrero de 2015**

**Fdo: Elvira Poves Martínez**



“Cien veces al día recuerdo que mi vida interna y externa depende del trabajo de otros hombres, vivos y muertos, y que he de esforzarme para dar en la misma medida que he recibido y sigo recibiendo.”

Albert Einstein (1879-1955)

Premio Nobel de Física





A mis padres, María y Tomás, por toda la ayuda y el cariño que, día a día, me dan; Porque su esfuerzo e ilusión han hecho posibles muchos de mis sueños.

A mi hermana Beatriz y mi sobrina Lucía, por enseñarme lo que realmente da sentido a la vida.

A mis abuelos, Julia y Constantino, Juliana y Luis, porque, allí desde el cielo han sido la guía y fuerza para recorrer este camino.

A Ti, que siempre estás a mi lado.



# **AGRADECIMIENTOS**



A mi tutora y directora de tesis, la Dra. Poves Martínez, por ayudarme a hacer realidad este proyecto y por todo lo que, durante años, me enseñó.

A todos los compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por todo lo que aprendí con ellos y por esa gran familia que formábamos.

A Pilar, Begoña y Agustín, sin los cuales el desarrollo estadístico de esta tesis no hubiese sido posible.

A mis amigas, que están siempre a mi lado y me han apoyado y dado ánimos desde el inicio de este trabajo.

Gracias



# **ABREVIATURAS**

- **AAR:** Cociente AST / ALT
- **AH:** Ácido hialurónico
- **Alb:** Albúmina
- **APRI:** Índice AAR/ plaquetas
- **AUROC:** Área bajo la curva ROC
- **Bb:** Bilirrubina
- **Bbt:** Bilirrubina total
- **BH:** Biopsia hepática
- **CI:** Consentimiento informado
- **DS:** Desviación estándar
- **E:** Especificidad
- **EH:** Elastografía hepática
- **FA:** Fosfatasa alcalina
- **FS:** Fibroscan®
- **GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa
- **GOT:** Glutámico-oxalacético transaminasa
- **GPT:** Glutámico pirúvico transaminasa
- **HAI:** Histological Activity Index
- **HCC:** Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C
- **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **IQR:** Índice intercuartílico
- **KPa:** Kilopascales
- **LHD:** Lóbulo hepático derecho
- **MEC:** Matriz extracelular



- **MMPs:** Metaloproteasas
- **Plaq:** Plaquetas
- **ROC:** Receiver operating characteristics curve
- **S:** Sensibilidad
- **TG:** Triglicéridos
- **TIMPs:** Factores tisulares inhibidores de las metaloproteasas
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo
- **VHB:** Virus de la hepatitis B
- **VHC:** Virus de la hepatitis C
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana



# ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Epidemiología	3
2. Vías de transmisión	7
3. Fibrosis hepática	8
4. Métodos de evaluación de la fibrosis hepática:	12
4. 1. Biopsia hepática	12
4. 2. Métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática:	26
4. 2. 1. Métodos bioquímicos directos	26
4. 2. 2. Métodos bioquímicos indirectos o marcadores clase II	29
4. 3. Métodos físicos. Elastografía hepática	33
II. OBJETIVOS	47
1. Hipótesis	48
2. Objetivos	48
III. PACIENTES Y MÉTODOS	49
1. Diseño del estudio	50
2. Ámbito del estudio	50
3. Población a estudio:	50
3. 1. Criterios de inclusión	50
3. 2. Criterios de exclusión	50
4. Variables analizadas:	51
4. 1. Variables demográficas	51
4.2. Determinaciones de laboratorio	51
4. 3. Variables histológicas	52
4. 4. Determinaciones con elastografía de transición	52
5. Estudio estadístico	53

IV. RESULTADOS .....	55
1. Características demográficas .....	56
2. Características histológicas .....	57
3. Resultados de la elastografía hepática .....	58
4. Valor diagnóstico de la elastografía hepática en nuestra muestra de pacientes	
5. Desarrollo de un modelo matemático para aumentar la rentabilidad	
diagnóstica de la elastografía de transición: .....	60
5. 1. Determinación de variables con correlación significativa con	
respecto a la elastografía de transición .....	61
5. 2. Aplicación de un modelo de regresión logística .....	61
6. Valor diagnóstico del nuevo modelo matemático con respecto a la biopsia	
hepática .....	64
V. DISCUSIÓN .....	69
VI. CONCLUSIONES .....	81
VII. ANEXOS .....	83
VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	111



# **INTRODUCCIÓN**





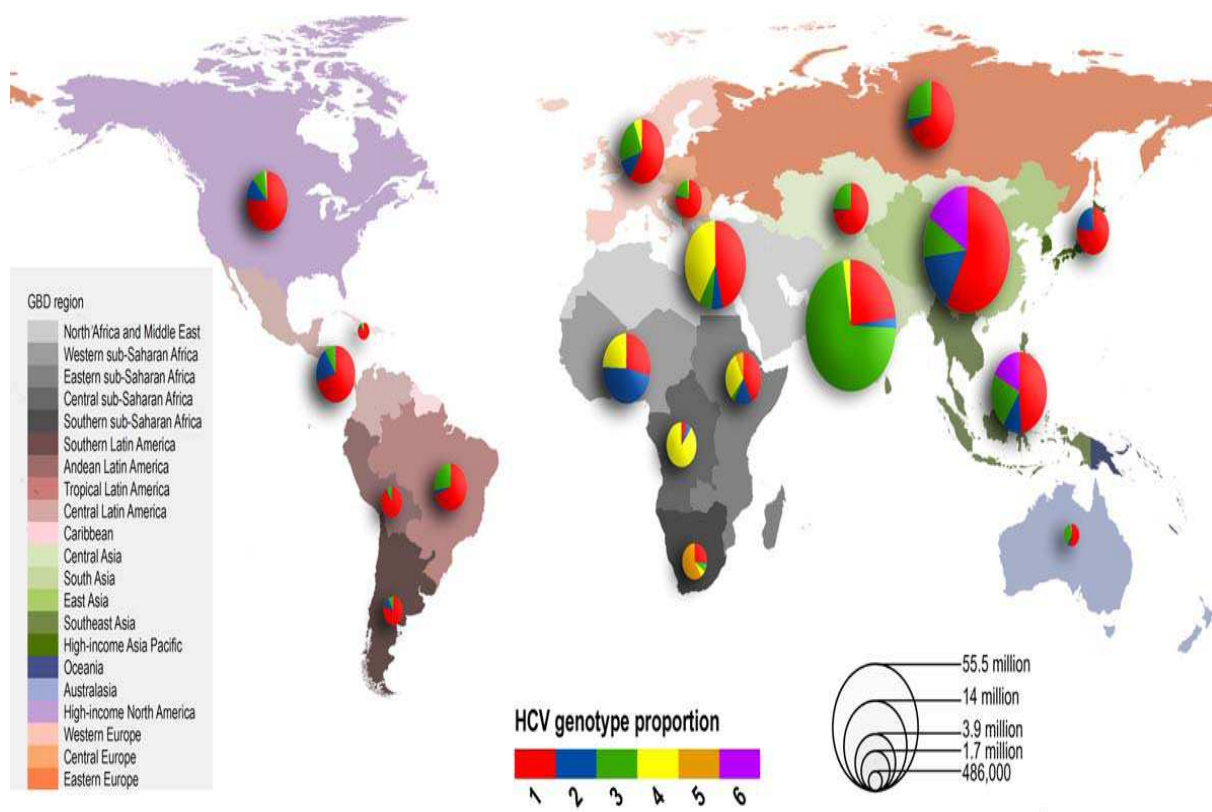
## **1. EPIDEMIOLOGÍA:**

En los años 80 se identificó un nuevo virus, capaz de dar lugar a hepatitis crónica, que no presentaba los datos propios del virus de la hepatitis A ni del virus de la hepatitis B. Recibió la desafortunada nomenclatura de virus de la hepatitis no A no B. En 1989 el laboratorio Chirón consigue la caracterización de dicho virus, denominándole virus de la hepatitis C (VHC).

La infección crónica VHC constituye un problema de salud de grandes dimensiones, siendo una causa muy importante de morbi-mortalidad. Los pacientes con hepatitis crónica C (HCC) constituyen aproximadamente el 50% de los que necesitan un trasplante hepático y el 70-80% de los que desarrollan un carcinoma hepatocelular.

### **1.1. Epidemiología a nivel mundial:**

La infección crónica por virus de la hepatitis C constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica, con una prevalencia en torno al 2,8%, lo que representa más de 185 millones de personas (6). Uno de los problemas para el cálculo estos datos es que proceden estudios de seroprevalencia desarrollados principalmente en determinados grupos de pacientes: Embarazadas, hemofílicos, donantes, etc., pero no en la población general. A pesar de estas limitaciones la Organización Mundial de la Salud ha recogido los datos aproximados de prevalencia en los distintos países (6).



**\* Figura 1. Prevalencia mundial de la hepatitis crónica por VHC. Messina (6).**

La prevalencia global media está en torno al 3% (9). Los datos reflejan, que a pesar de que la infección crónica por VHC está presente en todos los países, su distribución es muy variable. Así los países con una mayor prevalencia son África y Asia, donde se alcanzan cifras de seroprevalencia de hasta el 22% en países como Egipto; y los de menor tasa de infectados corresponden a Alemania (0,6%), Canadá (0,8%), Francia (1,1%) y Australia (0,8%). Países como EEUU (1,8%), Japón (1,5%), Italia (2,2%), y España (2-2,6%) presentan cifras intermedias (6, 9).

Diferentes estudios han reflejado cómo la prevalencia de esta patología es superior en subgrupos de la población, así en pacientes como linfoma no Hodgkin tipo B donde se han registrado prevalencia de hasta el 13% (Japón 14%, Italia 20%), cifras muy superiores a las de la población general (8).

La incidencia de la infección aguda por VHC se calcula a través de modelos matemáticos a partir de la seroprevalencia, ya que en la actualidad no se dispone de marcadores serológicos de infección aguda y gran parte de éstas pasan desapercibidas por el paciente. Con todo esto se estima que en la década de los 80 la incidencia en EEUU fue de 100-200 por cada 100.000 habitantes, con una tendencia creciente (6). Pero si se considera sólo aquellas que fueron sintomáticas, las cifras descienden a 1-3 casos por cada 100.000 habitantes (9).

Tras analizar 1217 estudios, que representan aproximadamente al 90% de la población mundial, Messina et col. (6), concluyeron recientemente que el genotipo más prevalente es el 1, con 83,4 millones de casos (46,2% del total), un tercio de los cuales se localiza en Asia. El segundo más prevalente es el genotipo 3, con 54,3 millones de afectados (30,1%). Los genotipos 2, 4 y 6 son responsables del 22, 8% de los casos y el genotipo 5, de menos de 1% (6).

### **1. 2. Epidemiología en España:**

En España existen varios problemas para conocer la incidencia y prevalencia reales de la HCC (11):

- Los estudios de prevalencia, son de los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, no de la prevalencia real de la enfermedad. Esta se calcula de forma estimada, teniendo en cuenta que el 75% de los individuos con anticuerpos son virémicos.

- Estos estudios de prevalencia son relativamente antiguos (los más modernos son del 2003), por lo que sería recomendable encuestas serológicas a nivel nacional más recientes.

- En cuanto a la incidencia: La mayoría de infecciones agudas son paucisintomáticas y no se diagnostican. Al no disponer de un marcador serológico de

infección aguda, no es posible diferenciar si un individuo está en la fase aguda o crónica del proceso.

- Existe una infranotificación de casos a los servicios de vigilancia epidemiológica de cada comunidad, se calcula que sólo se declara el 20% de los casos de hepatitis agudas. En estos centros la clasificación de casos se hace con la siguiente nomenclatura: Hepatitis A, hepatitis B, hepatitis no A no B. Englobando en esta última categoría no sólo las hepatitis C si no otras de diferentes etiologías.

A pesar de todas estas limitaciones, se calcula que la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en España oscila entre el 2-2,6%. Estas cifras aumentan si consideramos grupos especiales, como pacientes sometidos a diálisis, donde la prevalencia alcanza valores de hasta el 26,3% (7), diabéticos con el 11,5% (1) o pacientes sometidos a cirugías ortopédicas, 5,96% (1). Considerando que el 75% de ellos son virémicos, se estima que el número de personas con hepatitis crónica por VHC en España estaría entre 480.000 y 760.000 (1). Esta prevalencia presenta dos picos máximos, uno entre grupo de edad de 30 y 45 años que incluye casos de personas infectadas a través del uso de drogas por vía parenteral; y otro en personas de más de 65 años, infectados por vía transfusional antes de 1992 o por el uso de jeringuillas no estériles utilizadas en la administración de medicamentos antes de 1975, fecha en la que se introdujo el uso de material desechable.

Se observa una mayor prevalencia en áreas industrializadas (Madrid 2,5%, Barcelona 2,6%) frente áreas menos desarrolladas como La Rioja (2%) y Asturias (1,6%)(1).

<b>Zona</b>	<b>Población</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>
Madrid	Inmigrante	8,80%	López-Vélez R	2003
Cataluña	Población General (2154)	2,64%	Sola R	2002
Galicia	Población General (1170)	1,60%	Riestra S	2001
Zamora	Población General (675)	0,74%	Chileno M. M.	2001
Alicante	Toxicómanos (832)	82%	Esteban R	1997
La Rioja	Urbana (890)	2%	Sacristán B	1996
Murcia	Población General (2203)	1%	García Fulgueira A	1996
<b>España</b>	<b>Estimada</b>	<b>± 2</b>		

**Tabla 1. Prevalencia estimada de infección por VHC en España. Resumen de los estudios publicados**

Las diferencias en cuanto al sexo, algunos estudios muestran una mayor prevalencia en varones, especialmente entre los de 25 y 45 años, lo que podría explicarse por un mayor consumo de tóxicos entre ellos. Pero otros estudios reflejan prevalencia similares en ambos sexos (2). En cuanto a genotipo, el más frecuente en la población española es de 1b, que representa 70% de todos los casos. El segundo en frecuencia es el 3, con un 12-17% de los casos. Los genotipos 2 y 4 corresponderían con 1 - 3% el 2 y 2-7% (4, 5, 10).

Debemos tener en cuenta que el fenómeno de inmigración en nuestro país puede hacer que estos datos cambien en las próximas décadas. Estudios realizados en pequeñas muestras de población inmigrante, muestran tasas elevadas de prevalencia en asiáticos (15,3%) y subsaharianos (8,6-17%) (1,5).

## **2. VÍAS DE TRANSMISIÓN:**

Existen tres vías de transmisión:

A. Exposición percutánea a sangre contaminada: los factores de riesgo más frecuentemente asociados a esta vía de transmisión son: Uso de drogas por vía parenteral, transfusiones de sangre previas a 1992, uso de material sanitario no esterilizado, trasplante de órgano sólido a partir de donantes infectados, exposición ocupacional a la sangre infectada. De todos ellos, el uso de drogas por vía parenteral es la forma más frecuente de contagio en el mundo entero, que se ha visto reducida gracias a las políticas sanitarias de uso de jeringuillas de un solo uso y a la disminución en el consumo de este tipo de tóxicos. La transmisión a través de transfusiones fue prácticamente eliminada tras instaurar el despistaje de infección por VHC en donantes (detección de anticuerpos anti VHC en 1992) (1, 3, 10). Todas estas acciones sanitarias han hecho que la incidencia de nuevas infecciones se haya reducido progresivamente pasando de 6,8 por cada 100.000 habitantes en 1997 a 2,3 en 2003 (1). Una de las vías, a las que mayor importancia se debe dar, es la exposición laboral a sangre contaminada y tomar en cada paciente las medidas de protección adecuadas para evitar la transmisión en cadena a más pacientes.

B. Sexual, mucho menos efectiva que la vía parenteral y representa una proporción menor de contagios (6), aunque en las últimas décadas está aumentando.

C. Trasmisión vertical, el riesgo de contagio en madres infectadas está entre el 4 y 7% (3).

### **3. FIBROSIS HEPÁTICA:**

La fibrosis es la consecuencia de la inflamación crónica del tejido hepático y se caracteriza por el depósito de matriz extracelular (MEC), lo que conduce a una distorsión en la arquitectura hepática normal, incluyendo alteraciones tanto en la microcirculación como en la función hepáticas (15); Es el resultado del desequilibrio

entre la síntesis y la degradación de productos de la MEC (15, 16). La distribución del material fibrilar que se deposita va a depender de la etiología, así en las hepatitis virales o en los trastornos colestásicos crónicos se realiza principalmente alrededor de los tractos portales.

La fibrosis constituye la complicación más importante en la infección crónica por el VHC y la responsable última en términos de morbi-mortalidad.

Se calcula que de los pacientes con HCC de un 3 a un 20% desarrollarán cirrosis en un plazo medio de 20 años, con el consiguiente riesgo aumentado de hepatocarcinoma. Así, en países como Japón, España, Francia o Italia la proporción de hepatocarcinoma atribuible al VHC va del 50 al 70% (6).

La prevalencia de cirrosis en EEUU se estima en 360 casos por cada 100.000 habitantes, es decir un total de aproximadamente 900.000 pacientes, la mayoría de los cuales son secundarios a hepatopatías víricas (19).

Uno de los problemas para el estudio de la evolución natural de esta patología es que los estudios realizados engloban en general pocos pacientes y no cuentan con análisis anatomopatológicos seriados de los pacientes, ya que las fases iniciales de la enfermedad, que pueden llegar a durar hasta 30 años, suelen ser asintomáticas y no se apenas se dispone de estudios anatomopatológicos de esas etapas (11). Diferentes estudios han mostrado que la HCC es una enfermedad con actividad fibrótica progresiva y no solo un proceso inflamatorio. Desde el alargamiento de los tractos portales, que correspondería con un estadio 1 hasta el desarrollo de cirrosis, estadio 4; el desarrollo de fibrosis muestra un comportamiento lineal con respecto al tiempo, en contraste con la actividad inflamatoria, que no presenta esta relación lineal (11).

En condiciones normales, el tejido hepático presenta diferentes componentes:

- a. Epitelial, representado por los hepatocitos.

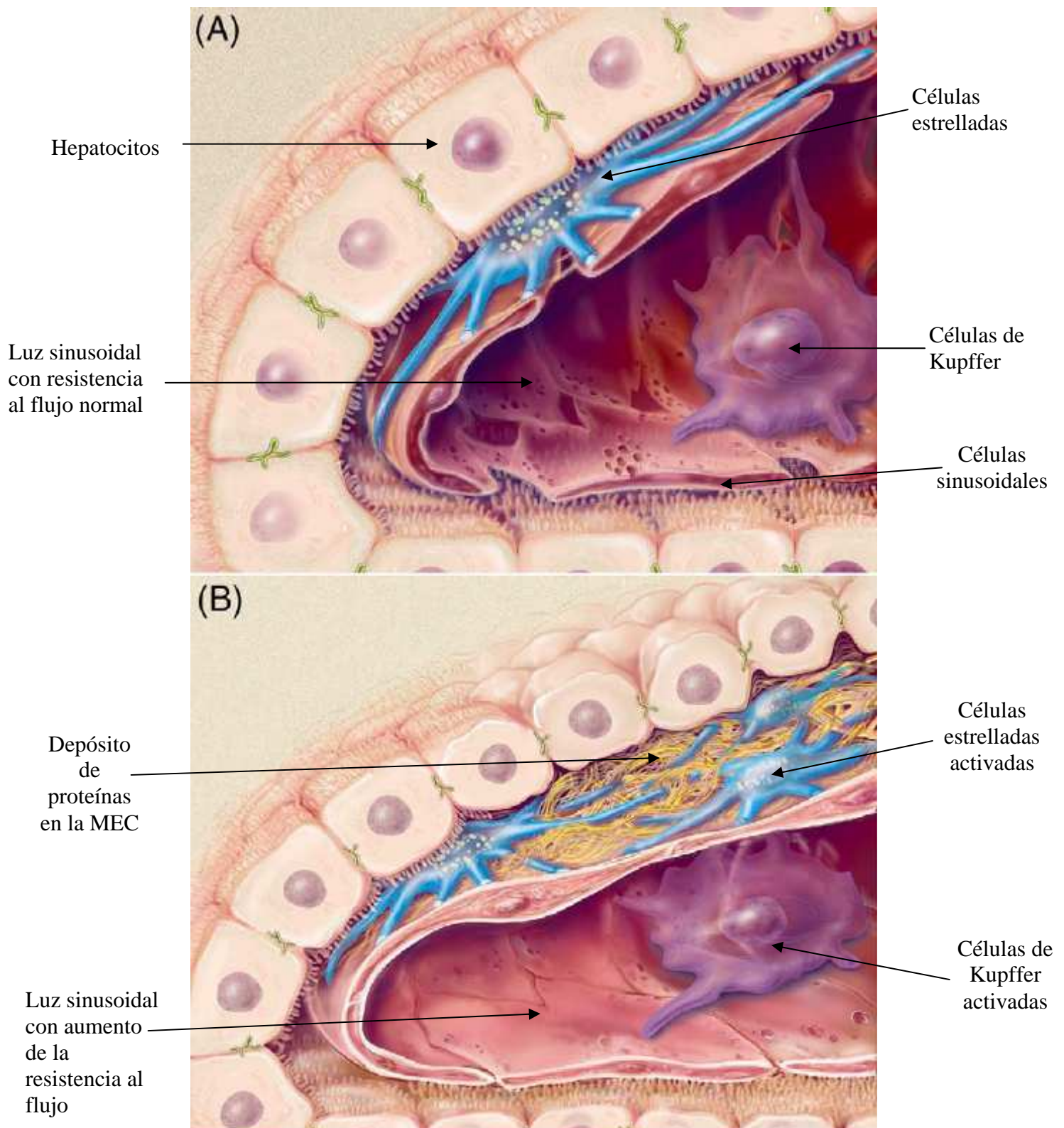
b. Una cubierta o envuelta endotelial.

c. Macrófagos tisulares (células de Kupffer).

d. Células estrelladas, anteriormente denominada células del Ito. Estas últimas son las principales células implicadas en la producción de matriz extracelular bajo la influencia de diversos factores (citocinas, factores de crecimiento, etc.). Además de regular la producción de metaloproteasas (MMPS), encargadas de regular la degradación de matriz extracelular. La actividad proteolítica de las MMPS puede ser inhibida por una serie de factores tisulares (TIMPS), sintetizada también en las células estrelladas (15,16).

e. Matriz extracelular, situada en el espacio subendotelial de Disse, y que en condiciones normales se trata de una matriz de baja densidad, que contiene sustancias nutritivas, factores de crecimiento y permite la diferenciación celular a través diferentes estímulos celulares.





**\* Figura 2. Componentes del tejido hepático: (A) En condiciones normales. (B)**

**Tras el desarrollo de fibrosis. Adaptado de Battaller (17).**

Tras un daño hepático continuado, como el que ejerce el VHC, se producen una serie de cambios:

a. MEC, va presentar cambios tanto cuantitativos como cualitativos, y pasa a ser una matriz de alta densidad, alterándose las funciones que desarrolla habitualmente. Todo ello se va a traducir en hipoalbuminemia, disminución de la capacidad de toxificación de sustancias a nivel hepático y disminución de la síntesis de factores de crecimiento. En estadios avanzados esta matriz está aumentada hasta 6 veces incluyendo distintos tipos de colágeno (I, III y IV, fibronectinas, laminina, ácido hialurónico y proteoglucanos). Esta acumulación es secundaria a un aumento en la producción de la misma y a una disminución en la degradación (secundaria al aumento en la expresión de los TIMPS) (17).

b. Activación de células estrelladas, lo que hace que éstas pasen de un estado quiescente a células proliferativas, con capacidad fibrogénica, proinflamatoria y contráctil (miofibroblastos). Esta activación se produce en respuesta a una serie de citocinas y estímulos locales que provocan en ellas cambios a nivel génico y fenotípico (16).

## **4. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA:**

### **4. 1. Biopsia hepática:**

A pesar de los numerosos estudios realizados en los últimos años sobre métodos para el análisis de la fibrosis hepática, la biopsia hepática (BH) continúa siendo el patrón oro para valorar esta patología. Es el método más específico para determinar la etiología y realizar el enfoque terapéutico de las hepatopatías crónicas.

#### **4. 1. 1. Indicaciones:**

Dentro de las indicaciones de la BH, se encuentra la graduación y estadificación de los pacientes con HCC. Hasta hace unos años, la BH se recomendaba de forma sistemática antes del inicio del tratamiento antiviral, lo que la convirtió en la indicación más frecuente de BH en EEUU y Europa (24). Su justificación era distinguir aquellos pacientes que presentaban una inflamación moderada y fibrosis avanzada, que cuentan con más probabilidades de beneficiarse de dicho tratamiento. Este hecho se modificó desde la publicación de la Conferencia de Consenso Francesa de 2002 (24), donde se aceptaban candidatos al tratamiento con viremia positiva, con independencia del grado de lesión histológica. Esto es debido al desarrollo de test serológicos, virológicos y moleculares que hacen que la biopsia sea muchas veces innecesaria para el diagnóstico etiológico y a los actuales métodos no invasivos para la valoración de la fibrosis hepática, junto con el aumento de la efectividad de los tratamientos antivirales.

Ubina et al. (24) realizaron un estudio con el fin de determinar la necesidad real de BH pretratamiento. Analizaron a 156 pacientes con HCC, de los cuales el 72% recibió tratamiento. Su decisión se realizó en base al grado de lesión histológica ( $F \geq 2$  en 41% con niveles de ALT normales). Con ello concluyeron que la BH debería realizarse en pacientes con alta posibilidad de efectos adversos, con fibrosis leve, en los que no se aconseja el tratamiento y en pacientes con niveles de transaminasas normales, para descartar la presencia de cirrosis.

En esta patología, la BH nos va a permitir:

- a. Establecer el diagnóstico con seguridad y excluir otras enfermedades.
- b. Valorar la importancia de las lesiones, el pronóstico de la misma y la urgencia de tratamiento (se aconseja tratar a pacientes con fibrosis moderada - severa, METAVIR  $>2$ ).
- c. Ayuda a predecir la respuesta al tratamiento.

d. Sólo la BH nos permite determinar el grado de esteatosis y siderosis, factores relacionados con la progresión de la fibrosis en la respuesta al tratamiento (19).

#### **4. 1. 2. Contraindicaciones la biopsia hepática:**

La BH es, en general, una técnica segura, especialmente si la realizan personas experimentadas. En la tabla 2 se resumen las contraindicaciones. Considerando éstas y con la localización de la zona de punción bajo control ecográfico, el riesgo de complicaciones se ha visto reducido de forma considerable.

<b>Contraindicaciones de la biopsia hepática percutánea</b>	
<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
* Paciente no colaborador.	* Obesidad mórbida
* Historia de sangrado inexplicado	* Ascitis
* Tendencia al sangrado: TP superior o igual 3.000.000 segundos de control	* Hemofilia
* Plaquetas inferior a 50.000 / mm <sup>3</sup>	* Infección en la pleura derecha o diafragma derecho
* Tiempo de sangrado prolongado (superior o igual a 10 minutos)	
* Sospecha de hemangioma o tumor vascular.	
* Imposibilidad de identificar el lugar de punción	
* Sospecha de hidatidosis hepática	

**Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas de la biopsia hepática percutánea.**

#### **4. 1. 3 Tipos:**

Entre los métodos que existen para la obtención de la BH en pacientes con HCC, la biopsia percutánea y la transyugular son las más utilizadas. En general la muestra que se va a obtener, varía entre 1 y 13 cm. de longitud y 1,2 - 2 mm. de diámetro (lo que representa entre 1 / 30.000-100.000 de la totalidad del parénquima hepático) (19). El número de espacios porta en la muestra es importante para un estudio adecuado, la mayoría de los anatomopatólogos considera que para una valoración correcta debe presentar entre 6 y 8 espacios porta como mínimo (24).

#### **4. 1. 3. 1. Biopsia hepática percutánea:**

Es el procedimiento más frecuentemente utilizado gracias a su accesibilidad y relativa sencillez. Se puede realizar con agujas de succión, de corte o agujas con un mecanismo semiautomático de corte. De todas ellas, las de corte han presentado una mayor tasa de complicaciones, al requerir un tiempo más largo de permanencia en el parénquima hepático (25). Previa a la realización de la misma se localiza la zona de punción bajo control ecográfico.

#### **4. 1. 3. 2. Biopsia hepática transyugular:**

Este tipo de BH está indicado en aquellos casos de coagulopatía severa, ascitis masiva, obesidad mórbida, etc. Esta técnica tiene la ventaja de que minimiza el riesgo de sangrado. Para realizarla es necesaria la cateterización de la vena hepática derecha mediante técnicas de radiología intervencionista. Los principales inconvenientes que presentan son que el tamaño de la muestra es inferior al de una biopsia hepática percutánea y frecuentemente se produce la fragmentación de la misma; Además de la complejidad de la misma y su coste es superior (24).

#### **4. 1. 4. Complicaciones de la biopsia hepática:**

Las complicaciones asociadas a esta técnica son poco frecuentes. De los pacientes que sufren una complicación, sólo de 1-13% va a requerir hospitalización.

Hasta el 60% de ellas se produce en las primeras dos horas tras el procedimiento y el 96% en las primeras 24 horas. Siendo las complicaciones menores las más frecuentes. En ellas se incluye el dolor transitorio en la zona de punción, que puede requerir analgesia y la hipotensión por una reacción vasovagal. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes va presentar dolor en la zona después de una BH, generalmente este dolor es leve y autolimitado. En caso de aparecer dolor de una

intensidad importante, el médico ha de sospechar la posibilidad de una complicación mayor.

La complicación más grave de la BH es el desarrollo de hemorragia. Son poco frecuentes y se suelen producir entre 2 y 3 horas tras el procedimiento. La hemorragia intraperitoneal se produce a consecuencia de una laceración durante el procedimiento, por lo general se debe a una lesión de una rama de la arteria o vena hepática. Los factores de riesgo que se han identificado asociados al desarrollo de un sangrado son la edad avanzada, la presencia de cirrosis o hepatocarcinoma y la realización de más de tres pases durante la biopsia (25).

La incidencia de sangrado se estima que ocurre en 1 de cada 2500-10000 BH, como muestra la revisión realizada por Rockey en 2009 (30) (tabla 3). Ésta nos muestra además cómo esta incidencia no parece haberse modificado sustancialmente en las últimas décadas a pesar de las mejoras en el instrumental.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Leves (% Ts)</b>	<b>Moderada-Severa (% Ts)</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Tipo aguja</b>
<b>Knauer</b>	1978	175	0	0,5	0	Cut
<b>Perrault</b>	1978	1000	5,9	5,3	0	Mix
<b>Piccinino</b>	1986	68276	-	0,2	0,009	Mix
<b>McGill</b>	1990	9212	-	0,24	0,11	Mix
<b>Janes</b>	1993	405	3,2	0,49	0	Cut
<b>Stone</b>	1996	168	2,3	1,7	0,5	Cut
<b>Cadranel</b>	2000	2084	3	0,05	0	Asp.
<b>Firpi</b>	2006	3214	18	0,06	0,06	Asp.
<b>Pawa</b>	2007	241	0,4	1,2	0,4	Cut
<b>Pawa</b>	2007	78	1,2	0	0	Cut
<b>Huang</b>	2007	3806	-	0,32	0	Cut
<b>Myers</b>	2008	4275	-	0,75	0,14	Mix

**Tabla 3: Complicaciones (sangrado y mortalidad) tras BH. Adaptado de Rockey (30).**

(%Ts: porcentaje de pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hematíes).

Se puede observar también el desarrollo de hematomas intrahepáticos o subcapsulares de pequeño tamaño, los más grandes pueden provocar dolor al paciente. Por lo general se resuelven de forma espontánea con tratamiento conservador (24). La complicación hemorrágica más rara es el desarrollo de hemobilia, que se presenta como sangrado gastrointestinal, dolor tipo cólico biliar e ictericia. Generalmente aparecen a los cinco días tras la realización de la BH.

La presencia de bacteriemia se estima en 5,8 al 13,5%, siendo generalmente intrascendente, pero pudiendo tener importancia en pacientes con patología obstructiva biliar. No existe recomendación rutinaria para el uso de antibióticos en pacientes sometidos a BH, incluyendo a pacientes con válvulas cardíacas o prótesis articulares (27). Mucho más raro es el desarrollo de peritonitis o pleuritis biliar, neumotórax, hemotórax, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, punción de un quiste hidatídico o de otra víscera, etc. La mortalidad se estima entre 1/10.000 y 1/12000 procedimientos, siendo mayor en aquellos pacientes con lesiones malignas hepáticas o cirrosis (25).

---

#### **Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la BH**

---

- \* Colaboración del paciente
  - \* Presencia de coagulopatías
  - \* BH guiada por imagen
  - \* Experiencia del operador
  - \* Tipo de técnica (percutánea/transyugular)
  - \* Tipo de aguja
  - \* Número de pases realizados
  - \* Diámetro de la aguja
- 

**Tabla 4: Factores implicados en un mayor riesgo de complicaciones tras la realización de una BH.**

En 1986, Piccinino (28) desarrolló el estudio más amplio hasta la fecha sobre complicaciones de esta técnica. Era un estudio retrospectivo, multicéntrico sobre 68276 BH, estas fueron realizadas en su mayoría con aguja tipo Menghini y en un menor porcentaje con agujas tipo Trucut y Silveman. Su objetivo principal fue analizar cómo

estas complicaciones podían llegar a limitar la realización de la técnica. Los resultados (tabla 6) mostraron una incidencia baja de complicaciones graves; siendo mayores cuando se realizan con aguja tipo Trucut y en pacientes con patologías malignas. No analizan de forma específica pacientes con HCC.

	<b>Aguja tipo Menghini (60.611 biopsias)</b>		<b>Aguja tipo Trucut (7.372 biopsias)</b>		<b>Aguja tipo Vim- Silveman (293 biopsias)</b>		<b>Total (68.276 biopsias)</b>	
	<b>No.</b>	<b>‰</b>	<b>No.</b>	<b>‰</b>	<b>No.</b>	<b>‰</b>	<b>No.</b>	<b>‰</b>
<b>Hemoperitoneo</b>	15a	0,3	7a	0,95			22	0,32
<b>Hematoma hepático</b>	3	0,1	1	0,14			4	0,06
<b>Hemobilia</b>	3	0,1	1	0,14			4	0,06
<b>Hemotórax</b>	9	0,2	3	0,41			12	0,18
<b>Lesión pleural</b>	13	0,2	1	0,14			14	0,21
<b>Neumotórax</b>	18	0,3	6	0,81			24	0,35
<b>Punción pulmonar</b>	1	0					1	0,01
<b>Punción colónica</b>	2	0	1	0,14			3	0,04
<b>Punción renal</b>	2	0					2	0,03
<b>Punción vesícula biliar</b>	8	0,1					8	0,12
<b>Enfisema subcutáneo</b>	1	0					1	0,01
<b>Peritonitis biliar</b>	10	0,2	4	0,54	1	3,4	15	0,22
<b>Sepsis</b>	6	0,1					6	0,09
<b>Shock</b>	23	0,4	2	0,27			25	0,37
<b>Reacción al anestésico</b>	2	0					2	0,03
<b>Rotura de la aguja</b>	4	0,1					4	0,06
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>2,0</b>	<b>26</b>	<b>3,5</b>	<b>1</b>	<b>3,4</b>	<b>147</b>	<b>2,2</b>

(a) 3 de estos pacientes fallecieron

**Tabla 5: Complicaciones de la BH. Adaptado de Piccinino (28).**

En un estudio más reciente, realizado por la Asociación Francesa para el estudio del hígado, en 1997 sobre 2084 pacientes. Se observó dolor leve en el 20% de los pacientes, dolor intenso (que precisó analgesia intravenosa) en un 3%, síncope vasovagal en el 2% y complicaciones severas en el 0,57%, que incluyen un episodio de hemoperitoneo y neumotórax y tres episodios de peritonitis biliar (25).



#### **4. 1. 5. Inconvenientes de la biopsia hepática:**

Como hemos analizado se trata de un procedimiento invasivo, con el consiguiente riesgo de complicaciones, lo que limita su uso en el seguimiento de este tipo de pacientes. Esto hace que sea mal tolerada por los pacientes. Se estima que es rechazada por el 59% de los pacientes y hasta un 23% de los médicos de Atención Primaria (28).

Posee unos costes relativamente elevados, en especial si surgen complicaciones (28). Así el coste medio directo por BH en EEUU está en torno a 1500-2000 dólares, sin considerar los costes indirectos por baja laboral y pérdida de productividad (25).

El tamaño de la muestra puede variar, haciendo difíciles de interpretar aquellas con un número de espacios porta inferior a 8. Entre un 15-20% de las cirrosis hepáticas quedan sin diagnosticar, debido al pequeño tamaño de la muestra (24).

Posibilidad de error de la muestra, el tejido obtenido únicamente representa 1/50000 de la totalidad del parénquima hepático. Teniendo en cuenta que el daño hepático no se extiende de manera homogénea en el parénquima, aumenta mucho las probabilidades de error muestral (36). En un estudio realizado por Regev et al, comparando muestras obtenidas de lóbulo hepático izquierdo y derecho, encontraron que un 25-33% de las muestras no coincidían en el diagnóstico del estadio de fibrosis (36). Existen varios estudios que han analizado la influencia de tamaño muestral en la eficacia diagnóstica. Colloredo et al, demostraron que biopsias menores de 30mm., y especialmente menores de 15mm, originaban una subestimación del grado necroinflamatorio y del estadio de fibrosis hepática (42).

En la misma línea Bedossa et al. mostraron una mayor eficacia en las biopsias mayores de 25mm. para el diagnóstico de fibrosis, disminuyendo el rendimiento diagnóstico en función de la disminución del tamaño de la muestra (33). Otras variables

que han demostrando igualmente su influencia son el tamaño son el tipo de aguja empleado (44), la experiencia del patólogo que realiza el estudio (43) y la zona donde se realiza la biopsia (24); en este sentido se analizaron las diferencias entre los dos lóbulos hepáticos mediante biopsia laparoscópica. Se observó que el 24% de los pacientes tenía diferencias de al menos un grado, y el 33% de al menos un estadio entre ambos lóbulos. En el 14% de los pacientes se interpretó como cirrosis en un lóbulo y fibrosis grado 3 en el otro. Se constató una diferencia de dos grados en el 2,4% de los pacientes y de dos estadios en el 1,6% (24).

A estos problemas se une la variabilidad intra e interobservador. Petz et al. demostraron una variabilidad interobservador del 50-60% e intraobservador de 55% con diferencias de más de un grado o estadio en 50% y mayor de dos grados o estadios en el 15% (45).

Por todo esto, el valor absoluto de la BH, ha sido cuestionado y ha conducido al desarrollo de nuevas técnicas de valoración del daño hepático, haciendo hincapié especialmente en el desarrollo de pruebas no invasivas.

#### **4. 1. 6. Ventajas:**

Es la única técnica que nos va a determinar el grado de siderosis y esteatosis hepáticas. Nos va a proporcionar información con valor no solo diagnóstico, sino también pronóstico de la hepatopatía. Esta información nos va a ayudar en la decisión de instaurar tratamiento y en determinar la respuesta al mismo.

#### **4. 1. 7. Métodos de estadificación de la biopsia hepática:**

Dada la importancia del resultado de la BH para conocer el estado evolutivo de la hepatitis, así como para su posterior manejo y pronóstico; desde el descubrimiento de VHC se han desarrollado diferentes clasificaciones histológicas. Inicialmente se clasificaba la HCC como hepatopatía crónica persistente y hepatopatía crónica

agresiva, caracterizada esta última por la presencia de necrosis periportal. Uno de los principales factores limitantes de esta clasificación es la falta de objetividad, por lo que las que se han desarrollado posteriormente han tratado de corregir este inconveniente. La clasificación de las lesiones histológicas se realiza sobre dos de sus componentes, el grado de las alteraciones necroinflamatorias y el estadio de las lesiones estructurales. A través de la observación de una serie de alteraciones, se trata de conseguir resultados objetivos que ayuden en el manejo de la hepatitis crónica. Esta transformación de variables cualitativas en variables cuantitativas conlleva una variabilidad intra e interobservador que puede acarrear diferencias diagnósticas y, con ello terapéuticas y pronósticas. Pero esta variabilidad no es tan llamativa como en un principio se pensó (28) y con el desarrollo de nuevas escalas se ha buscado disminuir estas diferencias al máximo.

#### **4. 1. 7. 1. Histological Activity Index (HAI):**

Descrito por Knodell en 1981, es uno de los sistemas más ampliamente utilizado, con una baja variabilidad interobservador. El HAI es la suma total de los diferentes items de la escala (actividad necroinflamatoria y fibrosis), lo que puede conducir a error. Otro de los inconvenientes que presenta es que el rango de valores de las cuatro categorías que incluye es discontinuo, lo que conlleva una subjetividad a la hora interpretarlo por cada patólogo.

<b>Histological Activity Index (HAI)<sup>38</sup></b>							
<b>I. Necrosis periportal ± en puente</b>		<b>II. Degeneración intralobular y portal necrosis focal</b>		<b>III. Inflamación</b>		<b>IV. Fibrosis</b>	
Nada	0	Nada	0	Nada	0	Nada	0
"Piecemeal necrosis " leve	1	Leve	1	Leve	1	Expansión fibrosa portal	1
"Piecemeal necrosis " moderada	3	Moderada	3	Moderada	3	Fibrosis en "puentes"	3
"Piecemeal necrosis" marcada	4	Grave	4	Grave	4	Cirrosis	4
"Piecemeal necrosis" moderada y necrosis en puente	5						
"Piecemeal necrosis" marcada y necrosis en puente	6						
Necrosis multilobular	1						
	0						

**Tabla 6. Histological Activity Index (HAI) según Knodell et al<sup>28</sup>. El HAI es la suma total de las cuatro categorías**

Posteriormente, en 1994, en un consenso internacional de patólogos liderado por Ishak se realizaron unas recomendaciones sugiriendo que a efectos clínicos se realizará un resumen descriptivo de los hallazgos, quedando los sistemas numéricos para fines de investigación. Por ello se revisó el HAI, incluyendo cuatro categorías para el daño hepatocelular y una quinta para evaluar la fibrosis (39).

<b>Histology Activity Index (HAI) modificado. Ishak et al <sup>39</sup></b>									
<b>A.Hepatitis de la interface periportal o periseptal ("piecemeal necrosis")</b>		<b>B.Necrosis confluyente</b>		<b>C.Necrosis, apoptosis, inflamación focal</b>		<b>D.Inflamación portal</b>		<b>Fibrosis</b>	
Nada	0	Nada	0	Nada	0	Nada	0	No fibrosis	0
Leve (focal)	1	Focal	1	$\leq 1$ foco/campo	1	Leve	1	Fibrosis en espacios porta con algún puente fibroso	1
Leve/moderada (focal en la mayoría de espacios porta)	2	Necrosis en algunas áreas de la zona 3	2	1-4 focos/campo	2	Moderada	2	Fibrosis en la mayor parte de espacios porta con algún puente fibroso	2
Moderada (continua)	3	Necrosis en la mayoría áreas zona 3	3	5-10 focos/campo	3	Moderada/marcada en casi todos los espacios porta	3	Fibrosis en la mayor parte de espacios porta con algún puente porto-portal	3
Grave	4	Necrosis con puentes portocentrales ocasionales	4	$>10$ focos/campo	4	Marcada en todos los espacios porta	4	Numeroso puentes porto-portales y porto-centrales	4
		Necrosis con puentes portocentrales múltiples	5					Nódulos de regeneración ocasionales	5
		Necrosis panacinar	6					Cirrosis	6

**Tabla 7. HAI modificado. Ishak et al <sup>39</sup>**

#### **4. 1. 7. 2. Sistema de Scheuer:**

Descrito en 1991 por Scheuer y su grupo de trabajo, se trata de un sistema más simple para valorar la actividad necroinflamatoria y la fibrosis en hepatopatías crónicas (37). Utilizado inicialmente en infección crónica por VHB, algunos autores consideran que este sistema mostraba mejor que otros los cambios y lesiones de la hepatopatía crónica viral, tanto para la VHB como para VHC, con una baja variabilidad inter e intraobservador:

<b>Clasificación de Scheuer<sup>37</sup></b>	
<b>1. Grado</b>	
A. Inflamación portal y hepatitis de la interfase	
Nada	0
Inflamación portal	1
Hepatitis de la interfase leve o localizada	2
Hepatitis de la interfase moderada	3
Hepatitis de la interfase grave	4
B. Actividad lobulillar	
Nada	0
Células inflamatorias sin daño hepatocelular	1
Necrosis focal o apoptosis	2
Daño hepatocelular grave	3
Necrosis grave con formación de puentes	4
<b>2. Estadio</b>	
No fibrosis	0
Fibrosis portal	1
Fibrosis portal-portal o periportal	2
Fibrosis con alteración estructural pero sin cirrosis	3
Cirrosis	4

**Tabla 8. Escala de Scheuer para hepatopatía crónica<sup>37</sup>**

#### **4. 1. 7. 3. Sistema METAVIR:**

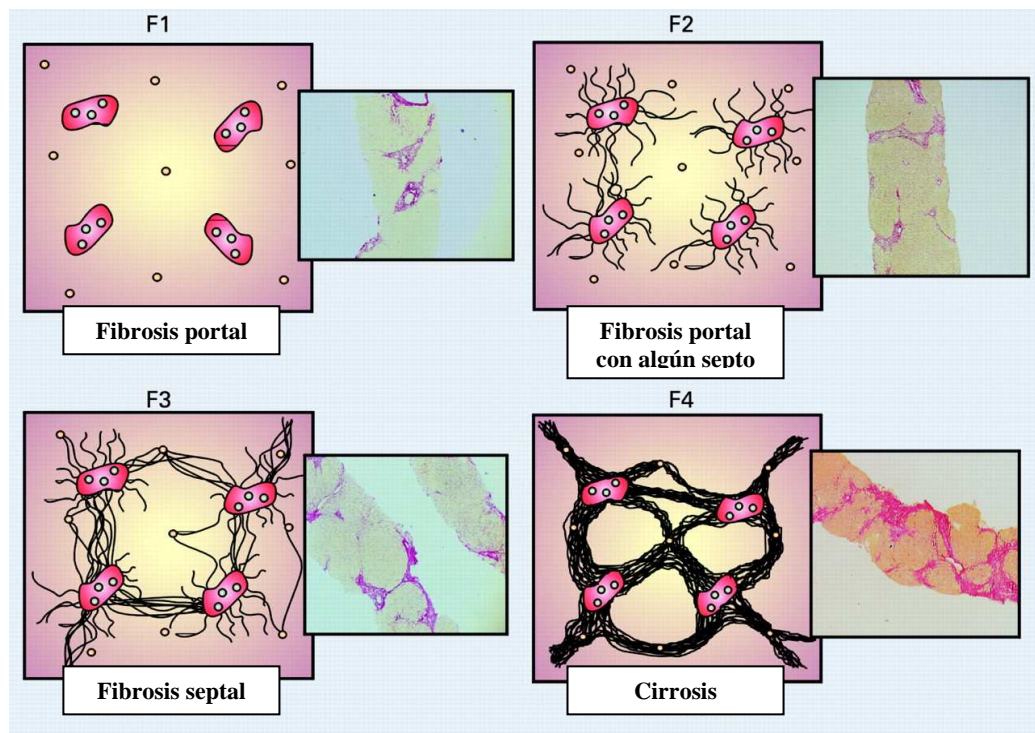
Se desarrollo en 1996 en Francia por el grupo cooperativo del mismo nombre, tras la revisión retrospectiva de una serie de biopsias de pacientes con HCC. Se trata de un sistema más sencillo, en el que se gradúa la inflamación de 0 a 4 (ausente, leve, moderada y grave) y la fibrosis de 0 a 4 (ausente, fibrosis portal, fibrosis portal con pocos tabiques, fibrosis en puentes y cirrosis). Se trata de un sistema más simple que los anteriores, fácil de usar y que la actualidad es ampliamente utilizado por patólogos e investigadores en numerosos ensayos clínicos.

Todavía no se ha llegado a ningún consenso sobre cual de todos estos sistemas es el más adecuado para la estadificación del grado de fibrosis en pacientes con HCC.

### Sistema METAVIR<sup>32,33</sup>

<b>Grado (actividad necroinflamatoria)</b>	
<b>A0</b>	No actividad
<b>A1</b>	Mínima
<b>A2</b>	Moderada
<b>A3</b>	Grave
<b>Estadio (fibrosis)</b>	
<b>F0</b>	No fibrosis
<b>F1</b>	Fibrosis portal sin septos
<b>F2</b>	Fibrosis portal con algún septo
<b>F3</b>	Fibrosis septal sin cirrosis
<b>F4</b>	Cirrosis

**Tabla 9. Sistema METAVIR<sup>32,33</sup>**



**\* Figura 3. Detalle anatomopatológico de los diferentes grados de fibrosis según el sistema METAVIR**

Existen numerosos intentos de cooperación entre estos sistemas y en general, la correlación es buena. En un estudio llevado a cabo por Rosario y col. en 2003 (41), se encontró una buena correlación entre el HAI y el sistema METAVIR, especialmente en cuanto a la valoración de la fibrosis.

Uno de los principales problemas de clasificar la fibrosis hepática en estadios es que cuantifica de forma incompleta los cambios durante el seguimiento y su valor pronóstico queda limitado a la presencia de cirrosis sin informar sobre la existencia de hipertensión portal significativa, el desarrollo de varices esofágicas o el riesgo de descompensación clínica.

#### **4. 2. Métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática:**

Dadas las limitaciones de la BH, en los últimos años ha observado un creciente interés por el desarrollo de pruebas no invasivas que cuantifiquen la fibrosis hepática y puedan sustituir a la BH en la práctica clínica. Este test no invasivo ideal debería ser sencillo, económico, exacto, reproducible, sensible a los efectos del tratamiento y válido para detectar la progresión de la enfermedad. Dentro de los métodos no invasivos nos encontramos con métodos bioquímicos directos (proteínas u otros productos relacionados con la fibrogénesis), métodos bioquímicos indirectos (miden otros sustratos), pruebas de función hepática y métodos físicos, entre los que se incluye la elastografía de transición.

##### **4. 2. 1. Métodos bioquímicos directos:**

Basados en la medición de productos relacionados con el proceso de fibrogénesis. La fibrosis produce un aumento en el depósito de matriz extracelular, por lo que la detección precoz de un aumento de proteínas de MEC permite obtener una aproximación al proceso que fibrogénico. Una de las principales limitaciones de estos métodos es la pérdida de sensibilidad en estadios precoces de la fibrosis y su escasa especificidad para diferenciar el origen de estos productos de fibrosis, ya que pueden estar aumentados por fibrosis en otros órganos y estar afectados por insuficiencia renal o hepática.



**A. Ácido hialurónico (AH):** Es uno de los productos de fibrosis más estudiados en los últimos años. Se trata de un polisacárido de elevado peso molecular, ampliamente distribuido por todo el organismo. Los niveles séricos de ácido hialurónico se pueden ver elevados en numerosas patologías que afectan al tejido conectivo. Su síntesis se desarrolla principalmente en el hígado, en las células estrelladas, y una mínima parte en otros tejidos. Su aclaramiento lo realizan las células endoteliales del hígado. En condiciones normales sus niveles en el hígado son bajos, pero en pacientes con fibrosis hepática los valores aumentan de forma importante. Todavía no está claro si este aumento es secundario a un incremento de la síntesis o a una disminución en el aclaramiento (46). El AH ha sido uno de los marcadores más estudiados, no sólo en la HCC, también la hepatitis por VHB, hepatopatía crónica enólica y hepatopatía crónica no alcohólica (46, 48, 49, 51). En estos estudios se ha demostrado que los niveles de AH son útiles para la determinar la presencia de fibrosis significativa; así unos niveles inferiores a 60 µg/L descartan la presencia de fibrosis y valores por encima de 110 µg/L la confirman, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 89% (47), ha mostrado una mayor rentabilidad diagnóstica que productos como el procolágeno tipo III (47). Uno de los problemas que plantea este método determinar los puntos de corte para diferenciar los diferentes estadios de fibrosis (49).

**B. Procolágeno tipo III (P -III - P):** Relacionado también con el proceso de fibrogénesis, se sintetiza en las células de Ito. Sus niveles se ven aumentados en pacientes con fibrosis hepática (47). Así valores superiores a 1 KU/ L han mostrado una especificidad del 74% para discriminar pacientes con cirrosis, valores inferiores a los observados con ácido hialurónico (47,50).

**C. Colágeno IV/dominio 7s:** Constituye uno de los principales componentes de la membrana basal. Valores superiores a 6,5 ng/ml han mostrado una sensibilidad del

63% y una especificidad del 73% para la detección de fibrosis (48). En uno estudio comparativo con el recuento plaquetario, mostró una rentabilidad diagnóstica ligeramente superior a este (52).

**D. Colagenasas y sus inhibidores:** También estudiadas como marcadores de fibrosis, especialmente la metaloproteinasa 2 (MMP-2) y a su inhibidor (TIMP – 1). El uso de las dos sustancias, ha mostrado un poder diagnóstico muy alto, especialmente en MMP- 2, con un área bajo la curva de 0,97. Desgraciadamente la estandarización de su uso en la clínica habitual resulta complicada (54).

**E. Laminima:** Los estudios realizados han mostrado una sensibilidad de 81%. Si se asocia a la detección del ácido hialurónico, ésta aumenta hasta el 87%, con una especificidad del 100% (54).

**F. Y K L - 40:** Se trata de una glicoproteína sintetizada en el hígado. Se han realizado pocos estudios en pacientes con HCC, mostrando una especificidad del 88,5%, pero con una baja sensibilidad en torno al 50,8% (54). En general el uso de éstos marcadores nos va a permitir distinguir entre fibrosis significativa o ausencia de fibrosis, pero no resultan útiles para diferenciar estadios intermedios.

A parte del uso individual estos marcadores, se han desarrollado múltiples escalas con varios marcadores de fibrosis, en un intento de aumentar la rentabilidad diagnóstica (57, 58), pero dadas las limitaciones metodológicas no parecen útiles en la práctica clínica.

<b>Autor</b>	<b>Marcador</b>	<b>Utilizado en</b>	<b>Características</b>	<b>Función principal</b>
Mchutchison <sup>46</sup> , Murawaki <sup>48</sup> , Halfon <sup>49</sup> , Pares <sup>50</sup> , Suzuki <sup>51</sup>	AH	VHC, ALCOHOL, HGNA, VHB	Componentes MEC Co-expresada con colágeno IV en membrana basal	Sintetizado por céls.estrelladas y degradado en céls.endoteliales del sinusoide hepático
Santos <sup>54</sup> , Walsh <sup>55</sup>	Laminina	VHC, HGNA		Incrementada en etiología viral Implicada en el remodelado y degradación de la MEC
Tran <sup>56</sup> , Saitou	YKL-40	ALCOHOL, VHC	Glicoproteína de cartílago Principal	Aumento según aumenta la gravedad de la fibrosis
Murawaki <sup>52</sup> , Walsh <sup>55</sup> Santos <sup>54</sup>	Colágeno tipo IV/dominio 7s	VHC, HGNA	colágeno de la membrana basal	Aumenta durante el depósito y remodelado de la MEC
Guehot <sup>47</sup> , Pares <sup>50</sup>	Procolágeno III	VHC, ALCOHOL	Propéptido	Correlación con fibrosis
Boeker <sup>56</sup> , Murawaki <sup>52</sup>	MMP-2	VHC	Colagenasa	Inhibidor de
Boeker <sup>56</sup>	TIMP- 1	VHC	Inhibidor de metaloproteasa AH+TIMP-1+ $\alpha_2$	colagenasas
Patel <sup>57</sup>	Varios	VHC	Mglobulina	Mayor eficacia

**Tabla 10. Marcadores directos de fibrosis hepática**

#### **4. 2. 2. Métodos bioquímicos indirectos o marcadores clase II:**

Una de las principales limitaciones de los marcadores directos de fibrosis hepática es la dificultad para su utilización en la práctica clínica diaria. Los marcadores indirectos son parámetros analíticos, generalmente disponibles en las analíticas de rutina, que permite estimar de manera indirecta el estadio de fibrosis (54).

Autor	Marcador	Utilizado en	Descripción
Giannini <sup>66</sup> Wai <sup>59</sup>	AAR	VHC,HGNA	AST/ALT
Macias <sup>62</sup> Forns <sup>60</sup>	APRI Índice de	VHC,VIH/VHC	AST/Plaquetas
Macias <sup>62</sup> Islam <sup>68</sup>	Forns GUCI	VHC,VIH/VHC VHC	Combinación de edad,plaquetas,gammaGT y colesterol
Imbert-Bismut <sup>61</sup> Myers <sup>67</sup> Naveau <sup>70</sup>	Fibrotest	VHC,VIH/VHC, VHB y Alcohol	Combinación de $\alpha$ 2M, Apo A1, Bb, gammaGT y haptoglobina
Sud <sup>69</sup>	VHC	FPI	Combinación de HQMA-IR, edad, colesterol, AST y consumo de alcohol
Callewaert <sup>72</sup>	Glycocirrho test	Hepatopatía crónica (mayoría VHC)	N-glicanos

**Tabla 11. Marcadores indirectos de fibrosis hepática. Adaptado de Sebastiani (54).**

El primer marcador indirecto serían los niveles de transaminasas, en concreto el cociente AST / ALT (**AAR**). De tal modo que en pacientes con hepatitis crónica por VHC, valores  $>1$  serían un indicador de cirrosis (54). Su mayor ventaja es la simplicidad, si bien su efectividad es muy variable, con una sensibilidad en torno al 50% y un VPN 80,7% (53), lo que no nos permite distinguir entre fibrosis leve o moderada - severa.

Posteriormente se desarrolló el índice de **APRI** (AST to platelet ratio index), que combinaba el AAR con el recuento plaquetario ( $AAR/plaquetas \cdot 100$ ). Estudiado principalmente en pacientes con hepatitis crónica por virus C (59), ha mostrado una buena rentabilidad diagnóstica con AUROC de 0,77 - 0,94, (54), mayor que la obtenida con AAR, pero insuficiente para evitar con estos resultados la realización de BH. Además los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos dependen de los puntos de corte utilizados (53).

El **índice de Forns** [ $7.811 - 3.131(plaquetas) + 0,781 \cdot GGT + 3.467(edad) - 0,014 (colesterol)$ ] (60), permite diferenciar pacientes con fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) en pacientes con HCC. El principal inconveniente de este índice es que dejan

aproximadamente a 50% de los individuos sin clasificar y no diferencia aquellos que presentan cirrosis (60).

Uno de los índices más desarrollados es el **Fibrotest**® (Europa) o Fibrosure® (EEUU), que combina marcadores serológicos como GGT, bilirrubina, haptoglobina, apolipoproteína A1, Alfa-2 macroglobulina. Ha sido ampliamente aplicado en pacientes con HCC, alcanzando AUROC 0,85 para fibrosis significativa (54). Su principal ventaja es que permite clasificar a todos los pacientes, pero utiliza parámetros como la apolipoproteína A1 y Alfa-2 macroglobulina que no se utilizan en la práctica clínica habitual. Además el algoritmo diagnóstico no ha sido publicado.

Los diferentes estudios han mostrado una mayor sensibilidad diagnóstica de los índices previos (APRI, Forns), (54, 62), pero sin alcanzar los resultados iniciales tan prometedores que habían obtenido (63,64).

Marcador	Enfermedad	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
<b>Marcadores Directos:</b>				
AH	VHC	80-100%	79-89,4%	0,85-0,92
	Alcohol	99%	80%	0,93
	HGNA	---	---	0,92
	YKL-40	80%	71%	0,79
Colágeno tipo IV	VHC	60%	61%	
Procolágeno tipo III	VHC	60-77%	66-74%	0,73
MMP-2	VHC	74-83%	96-100%	0,97
TIMP-1	VHC	100%	56-75%	0,9
<b>Marcadores Indirectos:</b>				
AAR	VHC	47-81,3%	55,3-97%	0
	VIH/VHC	38%	77%	0,6
	VHC	38,4-87%	88,7-93%	0,61-0,94
APRI	VIH/VHC	53%	89%	0,79
	VHC	13-80%	91-98%	0,71-0,87
	VIH/VHC	100%	65%	0,87
	VHB	18%	99%	0,78
Fibrotest	Alcohol	99%	83%	0,95
Glycocirrho test	Mayoría VHC	79%	86%	0,87

**Tabla 12. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de cirrosis (METAVIR F=4). Adaptada de Sebastián et al (32)**

La combinación de varios de estos modelos en algoritmos permite aumentar la fiabilidad diagnóstica para identificar pacientes con fibrosis, pero también aumenta su complejidad y limita su aplicación en la práctica clínica habitual. Sebastian y colaboradores, desarrollaron un estudio combinando de forma secuencial el test de APRI y el Fibrotest en el algoritmo SAFE (sequential algorithm for fibrosis evaluation) (32). Incluyeron una cohorte de 190 pacientes con HCC, identificando una fiabilidad superior al 94% el 50% de los pacientes con fibrosis significativa (F2-4) y el 70% de los pacientes con cirrosis. Resultados que se corroboraron posteriormente por los mismos autores con una cohorte de 2000 pacientes (54).

Marcador	Enfermedad	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
<b>Marcadores Directos:</b>				
AH	VHC	75-79%	80-100%	0,82-0,92
	VHB	91%	98,2%	0,98
	Alcohol	87%	93%	0,79-0,91
	HGNA	66-85%	68-91%	0,78-0,87
Laminina	VHC	80%	83%	0,82
	HGNA	82%	89%	0,00
	Alcohol	88,5%	83%	0,00
YKL-40	VHC	78%	89%	0,81
	VHC	73-80%	81-85%	0,83
Colágeno tipo IV	HGNA	64%	89%	0,00
Dominio 7s colágeno IV	VHC	74-83%	75-88%	0,00
	HGNA	70%	81%	0,83
Procolágeno III	VHC	60-78%	74-75%	0,69
	Alcohol	80%	87%	0,87
MMP-2	VHC	7-75%	70-100%	0,59
TIMP-1	VHC	67%	68%	0,71
AH+TIMP-1+α2M	VHC	77%	73%	0,83
<b>Marcadores Indirectos:</b>				
APRI	VHC	41-91%	47-95%	0,69-0,88
	VIH/VHC	51%	91%	0,80
	VHC	79,8-94%	95-98,3%	0,78-0,86
Forns	VIH/VHC	43%	96%	0,77
	VHC	68-87%	59-80,6%	0,74-0,87
	VIH/VHC	90%	60%	0,85
	VHB	34%	93%	0,78
Fibrotest	Alcohol	88%	60%	0,84
FPI	VHC	85-96%	94-98%	0,77

**Tabla 13. Efectividad diagnóstica de los marcadores no invasivos (directos e indirectos) en la detección de fibrosis significativa (METAVIR F≥2).**

Adaptada de Sebastián et al<sup>32</sup>

#### **4. 3. Métodos físicos. Elastografía hepática:**

Dados los inconvenientes que presenta la BH, en las últimas décadas se están realizando numerosos avances en el campo de las técnicas de imagen que tratan de subsanar estos inconvenientes.

La elastografía hepática (EH), también llama la elastografía transitoria (Fibroscan®) (FS), es un nuevo método no invasivo de valoración de la fibrosis hepática. Es bien conocido que la rigidez hepática se relaciona con el desarrollo de cirrosis hepática, así la palpación ha sido utilizada durante décadas para establecer el diagnóstico de fibrosis y cirrosis hepática.

Existen diferentes tipos de elastografía: Dinámica, estática, transitoria y remota. Todas ellas se basan en el mismo principio físico, que es la evaluación de la velocidad de propagación de diferentes tipos de ondas de presión, en función de las características del tejido.

La EH se basa en la medición de la velocidad de una onda elástica en su propagación por el tejido hepático. Para ello el sistema Fibroscan® se compone de un pistón o vibrador, que induce una onda elástica de baja frecuencia y amplitud (50 Hz) en el parénquima hepático. Montado sobre el eje de este pistón una sonda de ultrasonidos de baja frecuencia (5, MHz) emite pulsos de ultrasonidos que permiten detectar la propagación de esta onda y, por tanto, calcular su velocidad. Todo este proceso es tremendamente rápido, con un tiempo de 100 ms y no se ve influenciado por interferencias externas.



**\* Figura 4. Imagen de la elastografía transitoria (Fibroscan®).**

Otro de los métodos elastográficos, desarrollado recientemente, es el Acuson S2000® (Siemens) o Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), que consta de un ecógrafo de última generación que permite visualizar el hígado y escoger el punto en el



que se aplicará un pulso acústico de elevada intensidad que desplazará el tejido hepático. El área en la que se mide la velocidad de propagación tisular es de 5 mm. de ancho x 10 mm. de largo, pudiéndose escoger el ángulo y la profundidad hasta un máximo de 55mm. La velocidad de propagación se expresa en m/s. El rango de valores va desde 0,7 a 4,6 m/s.

### **A. Técnica:**

La elasticidad hepática se basa en la evaluación de la velocidad de una onda elástica en el parénquima hepático. La velocidad de esta onda va a ser inversamente proporcional a la elasticidad del tejido. De esta forma se puede estimar la fibrosis hepática, a mayor velocidad menor elasticidad y, por tanto, mayor fibrosis.

La onda elástica tiene una velocidad aproximada de 1 m / s, mientras que los pulsos de ultrasonidos tienen una velocidad mayor (1500 m / s), lo que permite la detección de la onda en su propagación. Esto quiere decir que si se conoce el espacio recorrido y el tiempo empleado, se puede estimar la velocidad.

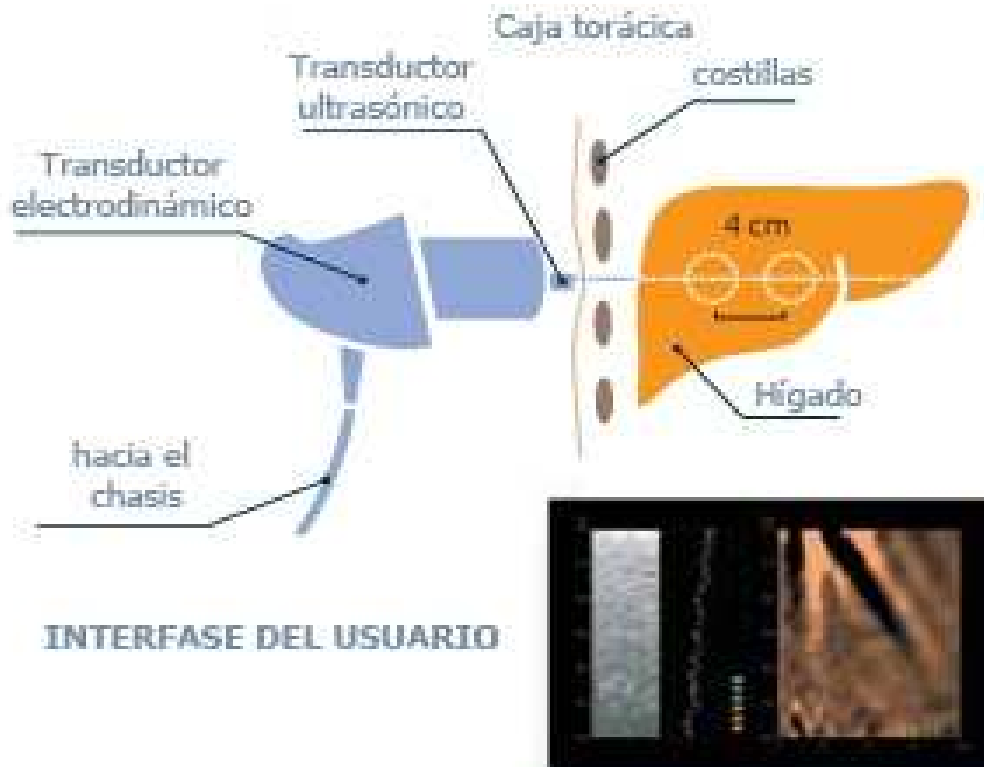
Por otro lado, para hallar la elasticidad, conocida la velocidad de la onda, se emplea la fórmula propuesta por Young. Considerando al hígado un tejido no viscoso y de elasticidad media:

$$E = 3pVs^2$$

Donde que E es la elasticidad hepática, Vs es la velocidad de la onda y p es la densidad del tejido sólido (en el caso del parénquima hepático aproximadamente 1000 kg/m<sup>3</sup>).

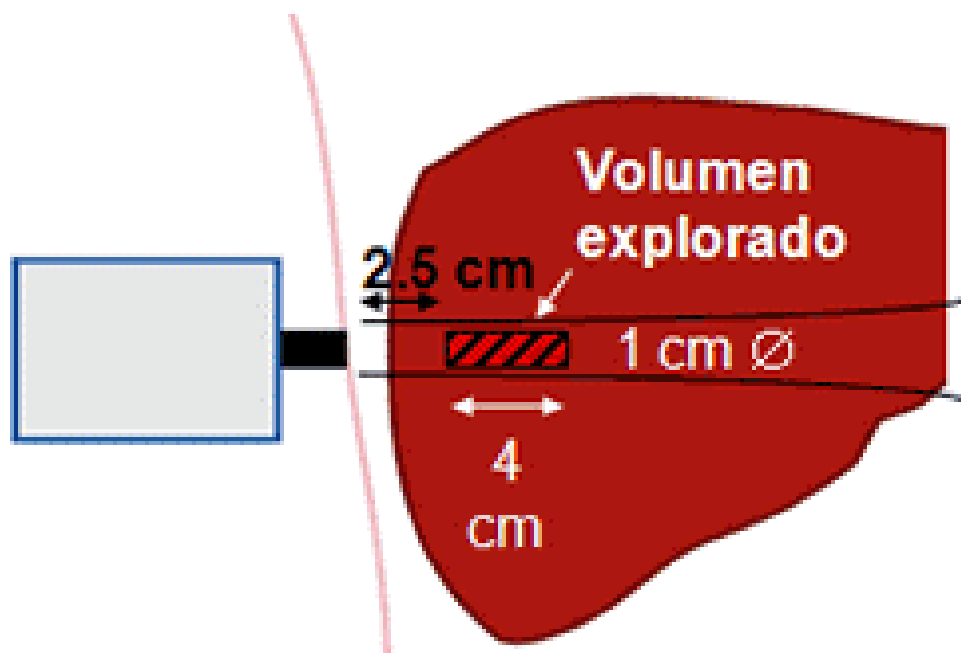
Las mediciones se obtienen por consenso en el lóbulo hepático derecho (LHD), a través de un espacio intercostal, con el paciente en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción. Estas premisas son necesarias ya que el sistema necesita al menos 6 cm de grosor de tejido sin estructuras vasculares grandes. Aunque es

necesario que exista al menos 6 cm de parénquima hepático, esto no impide que podamos movernos sobre el espacio intercostal o sobre los contiguos, permitiéndonos una valoración más precisa al poder valorar una mayor cantidad de tejido hepático.



**\* Figura 5. Representación gráfica de la técnica de la EH y registro obtenido.**

Una vez que se localiza la zona, se realizan las mediciones. El sistema se encuentra calibrado para realizar estas mediciones entre 25 y 45 mm.; esto hace que cualquier estructura que se interponga, como un panículo adiposo grueso, interferirá en la medición. Se estima que la EH valora un cilindro de tejido hepático de 2 cm de longitud por 1 cm de diámetro, lo que es 100 veces mayor que el volumen obtenido por una BH.



**\* Figura 6. Representación gráfica del volumen hepático explorado con la EH.**

Se recomienda realizar al menos diez mediciones válidas, si bien en este punto no existe acuerdo entre los diferentes autores, encontrando quien considera igualmente válido la realización de cinco mediciones válidas (88). El sistema registra estas mediciones dando como resultado la mediana de dichas mediciones en kilopascales (Kpa). Igualmente facilita el índice intercuartílico de estas mediciones y la tasa de éxito, expresada como el porcentaje de mediciones válidas entre el total de mediciones realizadas. En general se considera que un FS es válido cuando existe al menos un 60% de mediciones válidas y el rango intercuartílico no excede el 30% del valor de la mediana, para evitar excesiva variabilidad entre resultados (115).

El paciente nota únicamente una mínima vibración, no habiéndose registrado efectos secundarios por la utilización de la EH.

### **B. Factores asociados al fallo en la realización del Fibroscan:**

A pesar de ser una técnica relativamente sencilla, el FS ha mostrado algunas limitaciones a la hora de realizarlo. Uno de los estudios más exhaustivos en el análisis de los factores implicados en el fallo en la medición fue el realizado por Foucher y colaboradores; en él se analizaron a 2114 pacientes a los que se les había realizado por diferentes causas un FS. Se consideraron las siguientes características: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), niveles séricos de transaminasas o tipo de hepatopatía. De los 2114 pacientes, a 96 (4,5%) no se pudo determinar el grado de fibrosis con FS; las causas se relacionaron con la obesidad y la presencia de ascitis. Así concluyeron que un IMC superior a 28 (IC 95%: 5,7 - 17,9; P 0,001) se asocian a fallo en la medición, al igual que la presencia de ascitis. No presentaron influencia en la medición el sexo del paciente, los niveles de transaminasas ni la experiencia del operador (89). Un estudio similar, es el de A. Kettaneh, con 935 pacientes, en el que la tasa de éxito fue del 91,6%. De los pacientes a los que no se le pudo realizar, aproximadamente el 50% presentaba un IMC superior a 24,5, con predominio de obesidad a nivel troncular (91). T. Poynard, en el estudio que realizó en 2008 sobre 2004 pacientes, resalta la importancia de seguir las indicaciones del fabricante y la mayor dificultad encontrada en pacientes de edad avanzada (90).

Por ello podemos concluir que el FS es una técnica segura rápida y accesible para el 95% de los pacientes.

### **C. Ventajas del Fibroscan:**

Una de las principales limitaciones de la BH es que los resultados se expresan en forma de variable cualitativa y a la hora de la transformación en una variable cuantitativa, se puede introducir un cierto sesgo. En el caso del FS esta posibilidad de error no existe, porque el resultado se expresa directamente en forma de variables

cuantitativas fácilmente analizables (92). Además al tratarse de una técnica no invasiva, nos permite la realización de mediciones periódicas y conocer mejor la evolución de la fibrosis, hecho que con la BH no es posible dado su carácter invasivo.

Otra de las ventajas que ha mostrado el FS es su elevada reproductibilidad, tanto intra como interobservador. En el estudio realizado por Fraquelli, tras realizar 800 exploraciones por dos investigadores diferentes, se observó que en el 98% de los casos existía acuerdo en el resultado entre ambos operadores (IC 95%: 0,977-0,987); en pacientes con un IMC > 25 o aquellos con grado de fibrosis más bajo ( $F < 2$ ), esta concordancia interobservador disminuyó de una forma estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). La concordancia intraobservador fue del 98% (93). Estos resultados, muestran tasas de concordancia muy superiores a las encontradas en estudios con BH.

Con toda esta evidencia podemos afirmar que el médico dispone de una técnica, fácil de realizar, exenta de efectos secundarios y con una alta tasa de la reproductibilidad.

#### **D. Utilidad del Fibroscan en hepatitis crónica por VHC:**

Una de las principales aplicaciones del Fibroscan es el estudio de pacientes con HCC para monitorizar el estudio de fibrosis e indicar el momento más adecuado para instaurar tratamiento. Hasta ahora este estudio se hacía con la BH, pero al tratarse de una técnica invasiva no permitía su repetición de forma seriada. Castera y colaboradores (86) en 2005, desarrollaron uno de los estudios más importantes a este nivel. Analizaron de forma retrospectiva a 183 pacientes con HCC, a los cuales se les había realizado de forma sistemática BH, FS y cálculo de Fibrotest, Biopredictive y APRI. La estadificación de la BH se realizó según el sistema METAVIR con los siguientes resultados: F 1, n = 47; F 2, n = 53; F3, n = 37; F4, n = 46. Los valores del FS estaban comprendidos entre 2,4 y 75,4 kPa, con una media de 7,4 kPa. Los valores de corte que

se asignaron fueron 7,1 kPa para  $F \geq 2$ ; 9,5 kPa para  $F \geq 3$ ; 12,5 kPa para  $F = 4$ . Las AUROC del FS, Fibrotest y APRI fueron de 0,83; 0,85 y 0,78 respectivamente para  $F \geq 2$ ; 0,9, 0,9 y 0,84 respectivamente para  $F \geq 3$ ; 0,95; 0,87 y 0,83 respectivamente para  $F = 4$ . La mejor combinación obtenida fue al asociar FS y Fibrotest, con AUROC de 0,88 para  $F \geq 2$ , 0,95 para  $F \geq 3$  y 0,95 para  $F = 4$ . El VPP para  $F \geq 2$  fue de 95%, y 77% para  $F = 4$  sobre 12,5 kPa y de 90% sobre 18,3kPa. El coeficiente kappa obtenido fue de 0,61. Uno de los principales problemas que presenta este método de medición, es que no es útil para el diagnóstico de inflamación o necrosis ( $R_p = 0,11$ ;  $P = 0,12$ ) ni para determinar el grado de esteatosis.

El segundo estudio se realizó en también en Francia por Zioll y colaboradores en 2005 (87). En el se incluyeron 327 pacientes la mayoría de los cuales con HCC, pero también había un pequeño porcentaje de pacientes con VHB, VIH, enolismo crónico y algunos que habían sido sometidos a trasplante hepático; por lo que en los resultados se debe considerar la influencia que cada una de estas etiologías puede provocar en la distribución de la fibrosis. Los resultados de rentabilidad diagnóstica fueron similares al estudio previo, con AUROC de 0,79 para  $F \geq 2$ ; 0,91 para  $F \geq 3$  y 0,97 para  $F = 4$ . Los valores de corte para  $F \geq 2$  es de 8,7 kPa y de 14,5 kPa para  $F = 4$ ; en este caso el coeficiente kappa obtenido fue de 0,99.

Un caso especial es el de los pacientes con HCC y niveles de transaminasas normales: Hasta hace pocos años los pacientes con HCC que presentaban niveles de transaminasas persistentemente normales eran considerados como nulos fibrosadores, por lo cual no se consideraba indicada la BH ni el tratamiento farmacológico. Posteriormente los diferentes estudios nos han demostrado que individuos con niveles de transaminasas persistentemente normales, pueden desarrollar cirrosis de igual modo que aquellos que presentan alteraciones analíticas. Por este motivo los niveles de

transaminasas no se pueden considerar como un criterio adecuado para indicar o no el inicio del tratamiento antiviral. Ante esta situación el FS parece una técnica idónea para determinar el grado de fibrosis y por tanto si es necesario instaurar tratamiento farmacológico.

A pesar de ello existen muy pocos estudios que hayan valorado la utilidad del FS en pacientes con HCC y niveles de transaminasas normales. Uno de los más relevantes es el de Colleta que incluyó a 42 pacientes, a los cuales se les realizaron dos BH, al inicio y al final del estudio y determinaciones con FS. Los puntos de corte utilizados fueron los indicados en el estudio de Ziol ( $F \geq 2$ : 8, 7 kPa y  $F \geq 3$ : 9, 6 kPa), obteniendo unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100%. Pero dichos puntos de corte fueron elegidos de una forma completamente arbitraria por lo que restan fiabilidad al estudio. En nuestra Comunidad Autónoma (90) se desarrolló un estudio mediante EH en 28 pacientes con transaminasas normales, determinando además el índice de Forns y el índice APRI. Los resultados obtenidos fueron similares al estudio de Castera de 2005, con una elasticidad media de  $6,35 \pm 3,3$  kPa (tabla 15).

	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b><math>F \geq 2</math> AUROC: 0,74 (IC 95% 0,63-0,83)</b>	4KPa	94%	33%	88%	50%
<b><math>F \geq 3</math> AUROC: 0,82 (IC 95% 0,58-0,84)</b>	11KPa	58%	89%	78%	76%
<b><math>F = 4</math> AUROC: 0,94 (IC 95% 0,87-0,98)</b>	16KPa	89%	93%	80%	98%

**Tabla 14. Resultados del AUROC, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN según los distintos puntos de corte. Adaptado de Gómez-Domínguez et al<sup>95</sup>.**

El primer metanálisis que analizaba la eficacia del FS fue desarrollado por Friedrich-Rust y colaboradores en 2008; Hasta esa fecha se habían realizado múltiples estudios de forma independiente que estudiaban pacientes con hepatopatías de diferentes etiologías, por lo cual se vio la necesidad de realizar un metanálisis que valorara de forma global la capacidad diagnóstica de la EH en la valoración de la

fibrosis hepática, así como también analizar los factores que pudieran influir en la seguridad diagnóstica y determinar cuales son las condiciones de calidad que debe reunir un FS para considerarlo válido, ya que hasta el momento cada uno de los estudios había considerado valores diferentes (Al menos diez mediciones válidas con una tasa de éxito superior al 60%). Se analizaron 15 estudios que incluían pacientes con hepatopatías crónicas de diferentes etiologías (VHC, VHB, hepatitis autoinmune, enólico, etc) como se refleja en tabla 15.

	METAVIR y otros sistemas de graduación F $\geq$ 2				METAVIR y otros sistemas de graduación F $\geq$ 3				METAVIR y otros sistemas de graduación F=4			
	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)
Sandrin et al, 2003	0.88				0.91				0.99			
Ziol et al, 2005	0.79	8.8	56	91	0.91	9.6	86	85	0.97	14.6	86	96
Castera et al, 2005	0.83	7.1	67	89	0.90	9.5	73	91	0.95	12.5	87	91
Foucher, 2006	0.80	7.2	64	85	0.90	12.5	65	95	0.96	17.6	77	97
Coletta, 2005	1.00	8.74	100	100		9.6						
de Ledinghen, 2006	0.72	4.5	93	18	0.91				0.97	11.8	100	93
Corpechot, 2006	0.92	7.3	84	87	0.95	9.8	91	90	0.96	17.3	93	95
Carrion, 2006	0.90	8.50	90	81	0.93				0.98	12.50	100	87
Gomez-Dominguez, 2006	0.74	5.00	94	33	0.72	11	58	89	0.94	16.00	89	96
Ganne-Carrie, 2006									0.95	11.7	91	87
Erthardt, 2006					0.91				0.94	13.0	90	82
Nahon, 2006	0.68				0.78				0.89			
Takeda, 2006	0.81				0.88				0.88			
Posthouwer, 2007	0.87	7.1	72	85	0.89	9.5	71	90				
Kettaneh, 2007	0.79				0.89				0.91			
Marin, 2007	0.83				0.88				0.97			
Blanc, 2007	0.80				0.91				0.95			
Gaia, 2007	0.84				----				0.90			
Nahon, 2007					0.96				0.90			
Miaillhes, 2007	0.79				0.73							
Vergara, 2007	0.88	7.2							0.95	14.6		

**Tabla 15. Resultados de los diferentes estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica del FS en el diagnóstico de la fibrosis hepática.**



	METAVIR y otros sistemas de graduación F $\geq$ 2				METAVIR y otros sistemas de graduación F $\geq$ 3				METAVIR y otros sistemas de graduación F=4			
	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)
Servin-Abad, 2006					0.84	13.1	69	95	0.87			
Gomez-Dominguez, 2006					0.89				0.95			
Baldaia, 2006					0.92	8.29	90	97				
Serejo, 2006	0.79	5.43	78	67	0.96	8.18	95	93	0.98	10.08	93	93
Beaugrand, 2006	0.84	7.50	67	87	0.93				0.96	10.2	99	85
Rigamonti, 2006	0.93	7.80	92		0.97	12	87					
Lewin, 2006	0.87				0.92							
Fraquelli, 2006	0.84	7.9	71	84	0.87	10.3	76	90	0.90	11.93	90	98
Corradi, 2006	0.94	11.2	92	88								
Kim, 2006	0.77	7.35	79	88	0.93	8.85	95	78	0.81	15.10	80	78
Coco, 2006	0.85	8.30							0.87	14.00		
de Ledinghen, 2006	0.86	8.75	81	78								
Lahaire, 2006									0.96	14.50		
Jeon, 2006					0.79				0.86	11.45	86	78
Castera, 2006									0.95			
Rigamonti, 2006	0.84	7.30	83									
Khokhar, 2005					0.92	14	77	90				
Coco, 2005		8.30	89	75					0.95	14.00	78	98
Castera, 2005	0.82				0.90				0.93			
Pares, 2005	0.80				0.86				0.93			
Ganne-Carrie, 2005									0.93	10.20	90	85
de Ledinghen, 2005	0.91								0.88			
Barrault, 2005					0.80							
Marcellin, 2005	0.81				0.92				0.90			
Foucher, 2005	0.79	8.60			0.89	13.0			0.95	17.60		
Chanteloup, 2004	0.79				0.89				0.93	17.00		
Palau, 2003	0.89								0.98			

Tabla 15. Resultados de los diferentes estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica del FS en el diagnóstico de la fibrosis hepática.

De forma global se obtuvieron los siguientes resultados: El AUROC para  $F \geq 2$  fue de 0,84 (IC al 95%, 0,82 - 0,86); para  $F \geq 3$ : 0,89 (IC al 95%, 0,88 - 0,91) y para F

= 4: 0,94 (IC al 95%, 0,93 - 0,95). Dada la buena capacidad de la EH para distinguir la presencia de cirrosis con un AUROC de 94% (IC al 95%, 0,93 - 0,95) y un AUROC ajustada del 99%, se puede afirmar que dicha técnica se puede utilizar en la práctica clínica con una excelente herramienta para confirmar la presencia de cirrosis cuando otras herramientas diagnósticas no han sido decisivas, con lo cual a este nivel se podría prescindir de la BH. Otro de los objetivos más importantes de este estudio era determinar la capacidad de la EH para diferenciar aquellos pacientes con  $F \geq 2$ , lo que constituye el punto de corte para indicar el inicio del tratamiento. El AUROC para  $F = 2$ , varía en los diferentes estudios de 68% a 100%, con un AUROC de 84% (IC 95%, 0,82 - 0,86) y un AUROC ajustada del 91%. Por lo cual parece que para esta indicación la EH no puede sustituirse de forma absoluta por la BH. Aún así si se tienen en cuenta factores clínicos y analíticos y se valoran de forma conjunta con el resultado de la EH, se podrían evitar un porcentaje importante de las mismas.

Si se distinguen entre las diferentes etiologías de la enfermedad hepática, se consigue una reducción significativa de la heterogeneidad observada en el caso de  $F \geq 2$ , lo que pone de manifiesto la importancia de la causa de la hepatopatía sobre los resultados de la EH en los estadios bajos de fibrosis.

Con todo ello concluyeron que la EH puede ser utilizada con una excelente herramienta diagnóstica e independiente del origen de la hepatopatía en el diagnóstico de la cirrosis; no así en el caso de la fibrosis significativa en la que sí influye la etiología de la hepatopatía.

Comparando la con otros métodos no invasivos, la EH presenta una mayor precisión, si bien todavía no se puede sustituir de forma generalizada en todos los pacientes con HCC.

Posteriormente Stebbing y Aziz han realizado sendos metanálisis con objetivos similares al previo, concluyendo que a pesar de los buenos resultados de la EH para el diagnóstico de estadios avanzados la fibrosis, son necesarios estudios más amplios para determinar el papel de esta técnica en el diagnóstico de las fases iniciales de fibrosis.



# **OBJETIVOS**

## **1. HIPÓTESIS:**

La fibrosis hepática constituye la complicación más importante de HCC y la responsable última en términos de morbi-mortalidad.

En la actualidad la BH continúa siendo el método de referencia para determinar el grado de fibrosis, a pesar de sus inconvenientes.

En la última década se ha observado un interés creciente por el desarrollo de técnicas no invasivas para determinar el grado de fibrosis, entre los que destaca el FS. Esta técnica solventa algunos de los problemas planteados por la BH, aunque también presenta sus limitaciones.

## **2. OBJETIVOS:**

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, AUROC del FS con respecto a la BH, en la práctica clínica habitual METAVIR  $\geq 2$ .

2. Analizar qué variables clínicas y/o analíticas de uso clínico habitual, añadidas al resultado del FS aumentan la rentabilidad diagnóstica del mismo.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se trata de un estudio observacional prospectivo para la evaluación de pruebas diagnósticas.

### **2. ÁMBITO DEL ESTUDIO:**

El estudio se llevó a cabo con pacientes valorados en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

### **3. POBLACIÓN A ESTUDIO:**

En el estudio se incluyen pacientes con HCC, a los que se les ha realizado BH, FS y extracción analítica entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de enero de 2012, en el contexto de su práctica clínica habitual.

#### **3. 1. Criterios de inclusión:**

- Edad superior a 18 años.
- Consentimiento informado (CI) para la realización de la biopsia hepática firmado.
- Presencia en suero de anticuerpos anti-VHC, RNA del VHC, incremento de la ALT durante seis meses como mínimo.
- Material adecuado en BH (Material histológico con más de 8 espacios porta).
- FS válido (tasa media de éxito superior a 60% y al menos diez mediciones válidas).

#### **3. 2. Criterios de exclusión:**

- Falta de C. I. firmado.
- Mujeres en período de gestación.
- Presencia de ascitis o HT portal conocida.
- Alteraciones anatómicas con lesiones focales hepáticas.



- Coinfección demostrada por otros virus hepatotropos como VIH o VHB.
- Enfermedad crónica hepática conocida de otra etiología (alcohol, enfermedades por depósito, autoinmune, hígado graso no alcohólico...).
- Ingesta de alcohol superior a los 40 g/día.

#### **4. VARIABLES ANALIZADAS:**

##### **4. 1. Variables demográficas:**

Se recogieron datos de la edad, sexo, talla, peso e IMC de los pacientes.

##### **4. 2. Determinaciones de laboratorio:**

Se obtuvieron determinaciones de bioquímica: Niveles séricos de GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, albúmina, colesterol, triglicéridos (TG) y proteínas totales; todas ellas obtenidas a partir de autoanalizador multicanal. Se obtuvieron determinaciones de hematología: Hemoglobina, leucocitos y plaquetas. Estas determinaciones se realizaron mediante autoanalizador Coulter. Asimismo se realizó estudio de hemostasia de todos los pacientes. Se consideraron valores de referencia para el estudio los indicados en la tabla correspondiente.

<b>Parámetros</b>	<b>Valor de referencia</b>
GOT	5- 45 U/L
GPT	5-45 U/L
GGT	3-52 U/L
FA	89- 279 U/L
Bilirrubina Total	0,2-1 mg/dl
Bb Directa	0- 0,3 mg/dl
Albúmina	3,2-5,5 g/dl
Proteínas Totales	6- 8 g/dl
Colesterol	130-200 mg/dl
TG	30- 220 mg/dl
<b>Determinación</b>	<b>Valor de referencia</b>
Leucocitos	4,8-10,8 x 10 <sup>6</sup> /mL
Plaquetas	130-400 x 10 <sup>3</sup> /mL
INR	1- 1,2

**Tabla 16. Valores de referencia de las variable analíticas analizadas**

#### **4. 3. Variables histológicas:**

Todas las BH se realizaron mediante la técnica percutánea ecodirigida con aguja de Menghini. Las muestras de tejido hepático se fijaron en parafina y fueron teñidas con técnicas de hematoxilina-eosina y tricómico de Masson. La variable de resultado fue el grado de fibrosis histológica observado en la biopsia hepática según el índice de METAVIR: F 0 (ausencia de fibrosis), F 1 (fibrosis portal con septos), F 2 (aumento de tractos portales con clara formación de septos), F 3 (septos numerosos sin fibrosis) y F4 (cirrosis histológica). Los pacientes se clasificaron en fibrosis ausente (F0), fibrosis leve ( $F \leq 1$ ), fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) y fibrosis grave ( $F \geq 3$ ). Las BH fueron analizadas por dos únicos anatomopatólogos especializados en hepatología de nuestro centro.

#### **4. 4. Determinaciones con elastografía hepática:**

Las mediciones de EH se llevaron a cabo por tres únicos gastroenterólogos entrenados para la realización de la técnica y que desconocían previamente los datos clínicos y/o histológicos de los pacientes. Dichas mediciones se realizaron mediante Fibroscan<sup>®</sup> (Echosens, París, Francia). La exploración se llevó a cabo con el paciente en decúbito supino, con brazo derecho en máxima abducción, no siendo necesaria preparación previa. Las mediciones se realizaron en el LHD, través del cuarto o quinto espacio intercostal en la línea media axilar. La sonda fue aplicada sobre la piel del paciente cubierta con una fina capa de gel ecográfico conductor convencional. La medición se realizó en una zona de al menos 6 cm de espesor del parénquima hepático. Aquellas en las que no se alcanzaban las diez mediciones válidas no fueron consideradas para la inclusión en el estudio. También se eliminaron aquellas que no obtuvieron una tasa de éxito superior al 60%. Los resultados se expresaban como la mediana de las mediciones obtenidas, expresadas en kilopascales (kPA), obteniendo también datos de porcentaje de éxito de la prueba, el índice intercuartílico (IQR).

## **5. ESTUDIO ESTADÍSTICO:**

Todas las variables fueron analizadas mediante el programa informático SPSS 2.0 de la siguiente forma: las variables cualitativas se expresaron como proporción en tanto por cientos. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar. El desarrollo del modelo matemático para mejorar la rentabilidad diagnóstica del FS, se realizó aplicando el modelo de “pasos sucesivos hacia atrás” de Wall, basado en la regresión logística.



# **RESULTADOS**

## **1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:**

Se estudiaron un total de 124 pacientes.

La edad media fue de  $45,1 \pm 8,9$  años, de los cuales 46,77 % eran hombres, frente a 53,23 % mujeres.

El IMC medio fue de  $25,2 \pm 3,5$  Kg/m<sup>2</sup>.

En la tabla 17 se expresan las características basales de la población a estudio.

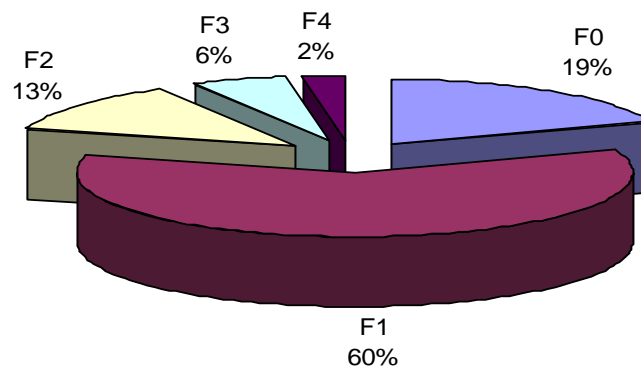
En el Anexo I se resume la estadística descriptiva en gráficos.

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación Típica</b>	<b>Varianza</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad (años)</b>	45,06	46,00	8,98	80,58	23,00	61,00
<b>Peso (Kg)</b>	70,93	72,00	11,16	124,49	47,00	105,00
<b>Talla (m)</b>	1,68	1,69	0,08	0,01	1,50	1,86
<b>IMC ( Kg/m2)</b>	25,21	24,98	3,48	12,14	16,76	35,43
<b>GOT (U/L)</b>	56,98	41,50	41,86	1.752,00	19,00	335,00
<b>GPT (U/L)</b>	86,23	63,00	73,97	5.471,10	14,00	517,00
<b>GGT (U/L)</b>	68,88	41,50	72,36	5.235,75	11,00	511,00
<b>FA (U/L)</b>	79,59	76,00	24,33	591,72	38,00	157,00
<b>Bili Total (mg/dl)</b>	0,77	0,70	0,71	0,50	0,30	8,00
<b>Bili Directa (mg/dl)</b>	0,13	0,10	0,08	0,01	0,00	0,40
<b>Proteínas Totales (g/dl)</b>	7,83	7,80	0,55	0,30	6,40	9,90
<b>Albúmina (g/dl)</b>	4,47	4,40	0,32	0,10	3,70	5,30
<b>Leucocitos (mm3)</b>	6.735,48	6.500,00	1.756,35	3.084.746,92	3.500,00	12.700,00
<b>Plaquetas (mm3)</b>	220,9000	211,50	61,67	3.802,57	119,00	454,00
<b>INR</b>	1,01	1,00	0,07	0,01	0,88	1,20
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	191,98	194,50	41,34	1.709,23	79,00	319,00
<b>TG (mg/dl)</b>	98,22	85,00	58,82	3.460,30	35,00	517,00

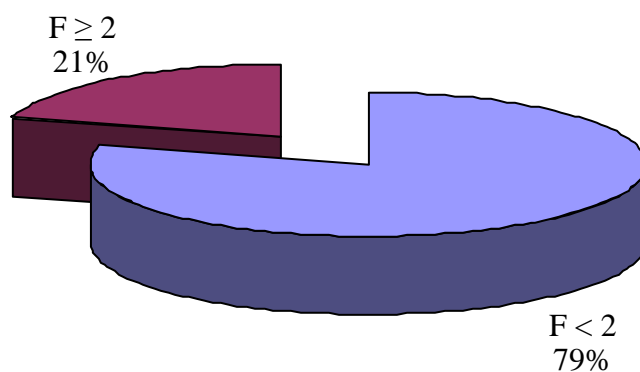
Tabla 17. Resumen de las características basales de nuestra muestra de pacientes.

## 2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS:

Los resultados histológicos, según METAVIR, fueron: F0 = 24 (19,35 %), F1 = 74 (59,68 %), F2 = 16 (12,90 %), F3 = 7 (5,65 %) y F4 = 3 (2,42 %), total 124.



Dado que nuestro objetivo es determinar un modelo matemático que mejore la rentabilidad diagnóstica en pacientes con fibrosis significativa, se agruparon los pacientes en  $F < 2$  y  $F \geq 2$ , convirtiendo una variable cuantitativa en una variable dicotómica:  $F < 2$ : 98,  $F \geq 2$ : 26.

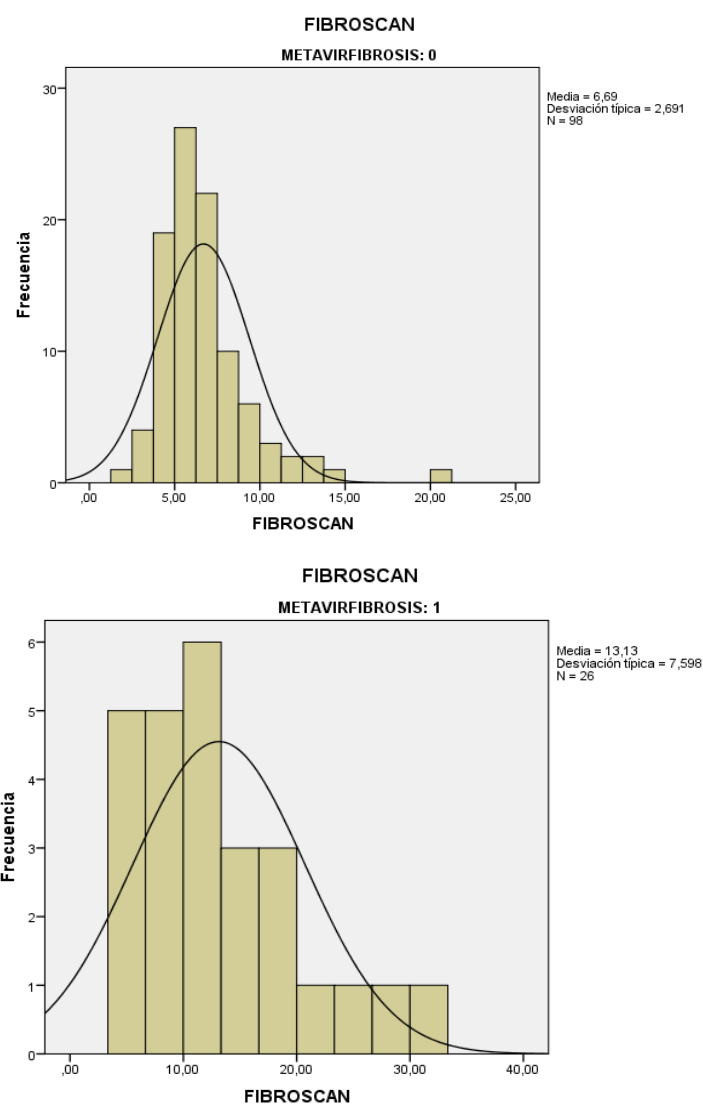


Para simplificar, en el estudio estadístico, se utilizó la siguiente denominación:  $F < 2 = \text{METAVIRFIBROSIS } 0$ ,  $F \geq 2 = \text{METAVIRFIBROSIS } 1$ .

### **3. RESULTADOS DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA:**

Para el grupo METAVIRFIBROSIS 0 la media de FS es  $6,68 \pm 2,69$  Kpa; en el grupo METAVIRFIBROSIS 1 es de  $13,13 \pm 7,60$  Kpa.

Variable	Media	Mediana	Desviación Típica	Varianza	Mínimo	Máximo
FIBROSCAN	8,04	6,60	4,94	24,39	1,80	32,80



**Figura 7. Representación gráfica de los grupos METAVIRFIBROSIS 0 y 1.**

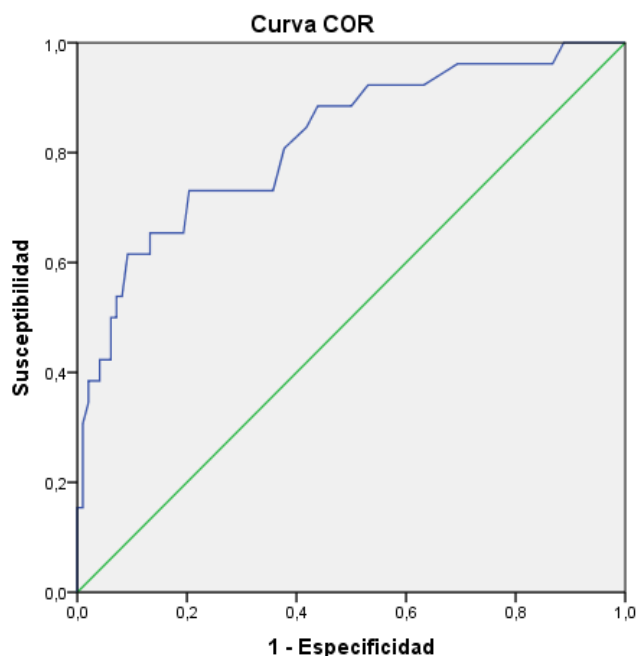


La correlación entre los resultados de las dos variables resultó ser media-alta y significativa (Correlación de Pearson),  $r = 0,693$ ,  $p < 0,0001$ .

#### **4. VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES:**

Con los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes, se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad y AUROC del FS con respecto a la BH. Para calcular el AUROC se ha utilizado el método no paramétrico empírico, en el que no se hacen suposiciones de distribución de los resultados, si no que se construye la distribución con todos los pares de datos.

Se obtuvo un AUROC de 0,82 (intervalo de error 0,73- 0,92, nivel de confianza 95%). Con una significación asintótica de 0,0001 (al utilizar la prueba FS para el diagnóstico hay una probabilidad de error de 0,0001). El perfil aserrado que se observa en la curva, mejoraría, suavizándose, al aumentar el tamaño de la muestra.



**Figura 8. AUROC del FS con respecto a la BH en nuestro grupo de pacientes.**

Como punto de corte, para determinar el valor del FS a partir del cual obtenemos pacientes con fibrosis significativa, hemos obtenido  $FS = 8$ , con una sensibilidad de 73 % y especificidad del 20%. A partir del cual elaboramos una Tabla de Contingencia y hallamos el Chi cuadrado para el cálculo de la sensibilidad y especificidad del FS con respecto a BH.

**Tabla de contingencia METAVIRFIBROSIS \* Fibroscan8**

Recuento

		Fibroscan8		Total
		1,00	2,00	
Grupos	0	78 <sub>a</sub>	20 <sub>b</sub>	98
	1	7 <sub>a</sub>	19 <sub>b</sub>	26
Total		85	39	124

De los 26 casos que presentaban una fibrosis significativa en la BH, 19 (73 %) se clasificaron como tales con el FS. Esta discriminación es significativa ( $p < 0,0001$ ) según la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Por lo tanto, en nuestra muestra de pacientes, el FS presenta una sensibilidad del 73 % con respecto a la BH.

De los 98 casos con fibrosis no significativa en la BH, 78 (79,6 %) se clasificaron como tales con el FS. Esta discriminación es significativa ( $p < 0,0001$ ) según la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Por lo que la especificidad del FS con respecto a la BH, en nuestra muestra, es del 79,6 %.

La diferenciación entre casos positivos y negativos por FS en cada uno de los dos grupos MetavirFibrosis, es significativa ( $p < 0,0001$ ).

## **5. DESARROLLO DE UN MODELO MATEMÁTICO PARA AUMENTAR LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN:**

## **5. 1. Determinación de las variables analíticas con correlación significativa con respecto a la elastografía hepática:**

Para el desarrollo de un modelo matemático, en primer lugar, hemos determinado qué variables tienen una correlación significativa con el resultado del FS. Para ello, desarrollamos una tabla de correlación con las diferentes variables clínicas y analíticas analizadas. En el Anexo II, se incluyen las tablas de correlación entre las variables analizadas y FS. Tras lo cual se escogieron las siguientes variables: **Edad, peso, albúmina, proteínas totales, Log talla, Log leucocitos, Log GPT, Log GGT y Log FS.**

## **5. 2. Aplicación de un modelo de regresión logística:**

Hemos aplicado un modelo de Regresión Logística en el que la variable dependiente es dicotómica (METAVIRFibrosis: 0=Negativo; 1=Positivo) y las diferentes combinaciones de las variables independientes van a dar lugar a valores entre 0 y 1, produciendo una curva de tipo sigmoideo.

La fórmula que se aplica en estos modelos es la siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{modelo de regresión}}}$$

$$\text{Modelo de regresión} = \alpha + \beta x_1 + \beta x_2 + \beta x_3 + \beta x_4 + \dots + \beta x_n.$$

- **P**, es la probabilidad de que aparezca el suceso definido por la variable dependiente (1 = SI, presentar fibrosis significativa).

-  **$\alpha$** , es la constante de la ecuación, obtenida a través de los cálculos estadísticos.

- **X** son las variables independientes (edad, peso, talla...).

- $\beta$  son los coeficientes que acompañan a las variables independientes en la ecuación, obtenidos a través de los cálculos estadísticos.

- **Exp( $\beta$ )** (= OR) indica la magnitud del cambio en el riesgo de aparición de la variable dependiente cuando la variable independiente varía en 1 unidad y el resto de variables independientes permanecen constantes.

Se utiliza el cálculo de modelo en pasos sucesivos hacia atrás de Wald, partiendo de las 18 variables y retirando en pasos sucesivos las variables menos significativas para el modelo. En el anexo III se incluyen los estudios estadísticos realizados.

Una vez desarrollados los cálculos, se obtuvieron 16 modelos de regresión logística para la predicción de la variable METAVIRFibrosis. Para elegir el que mayor aumento de rentabilidad diagnóstica produce sobre el FS, se consideraron varios parámetros estadísticos:

- **LogVerosimilitud:** estadístico que mide la forma con la que el modelo se ajusta a los datos de la muestra. A menor valor, mayor ajuste.

- **R cuadrado Cox (R<sup>2</sup> Cox) y R cuadrado de Nagelkerke (R<sup>2</sup>N):** son coeficientes que indican la cantidad de varianza de los datos explicada por el modelo. Cuanto más grandes, más explicativos.

- **Prueba de Hosmer-Lemeshow (H-L):** también comprueba si el modelo se ajusta o no a los datos. Si el cálculo resulta significativo, el modelo no se ajusta a la muestra.

- **Cálculo de predicciones correctas en los casos 0 y en los casos 1 y predicción global:** Se calcula el porcentaje de casos de cada resultado predichos de forma correcta por el modelo.

Considerando todos estos parámetros, los modelos que más se ajustan a los datos de la muestra y a nuestro objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis significativa, aparecen reflejados en la siguiente tabla:

Modelo	LogVerosi militud	R2 Cox	R2N	H-L	Pred. 0	Pred. 1	Pred.Glob al
1	66.6	0.37	0.56	0.28	96.4%	56%	87%
6	66.8	0.37	0.56	0.33	97.6%	56%	88%
10	69.89	0.35	0.53	0.67	97.6%	56%	88%
16	81.1	0.28	0.43	0.58	96.4%	48%	85.2%

**Tabla 18. Modelos matemáticos desarrollados a partir de la regresión logística.**

De todos ellos, el modelo con el que se obtiene un mayor aumento de la rentabilidad diagnóstica sería el 10, en el que cada uno de los parámetros estadísticos estudiados presenta los mejores resultados:

**Modelo de regresión 10: -14,74 - 0,08 Edad + 0,05 Peso - 2,2 Albúmina + 0,88 ProteínasT - 52,94 LogTalla + 4,36 LogLeucos + 1,94 LogGPT + 0.82 LogGGT + 6,63 LogFibroscan.**

Este modelo se incluiría dentro de la ecuación siguiente, para poder calcular el valor de cada uno de nuestros pacientes:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{modelo de regresión}}}$$

## MODELO 10

### Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Modelo 10 <sup>a</sup>						
EDAD	-,079	,048	2,789	1	,095	,924
PESO	,053	,036	2,184	1	,139	1,055
ALBUMINA	-2,157	1,087	3,937	1	,047	,116
PROTEINAST	,885	,647	1,870	1	,171	2,424
LogTalla	-52,944	23,334	5,148	1	,023	,000
LogLeucos	4,360	3,065	2,024	1	,155	78,233
LogGPT	1,941	1,295	2,246	1	,134	6,964
LogGGT	,818	1,076	,578	1	,447	2,265
LogFibroscan	6,629	2,110	9,865	1	,002	756,377
Constante	-14,737	13,300	1,228	1	,268	,000

**Tabla 19: Modelo matemático 10 con las diferentes variables analizadas. B:** coeficiente de cada variable

independiente, que cuantifica el riesgo de presentar la característica medida por la variable dependiente. **ET**: error estándar de la estimación de los coeficientes B. **Wald**: prueba que analiza la significación estadística de los coeficientes B. **gl**: grados de libertad para el test de Wald. **Sig**: significación estadística de los coeficientes B y de la presencia de la variable independiente en la ecuación.

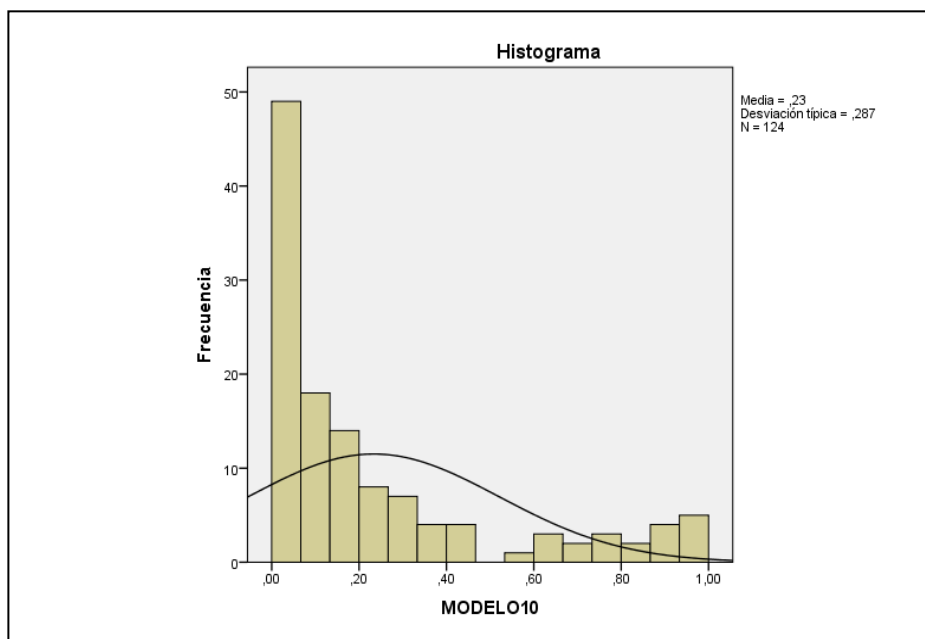
**Exp(B)**: medida que cuantifica el riesgo de presentación del suceso frente a no presentarlo, en función de la variable independiente.

En el anexo IV se pueden observar los valores de dicho modelo para cada uno de los pacientes de nuestra muestra.

## **6. VALOR DIAGNÓSTICO DEL NUEVO MODELO MATEMÁTICO CON RESPECTO A LA BIOPSIA HEPÁTICA:**

Con los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes, se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad y AUROC del modelo 10 con respecto a la BH.

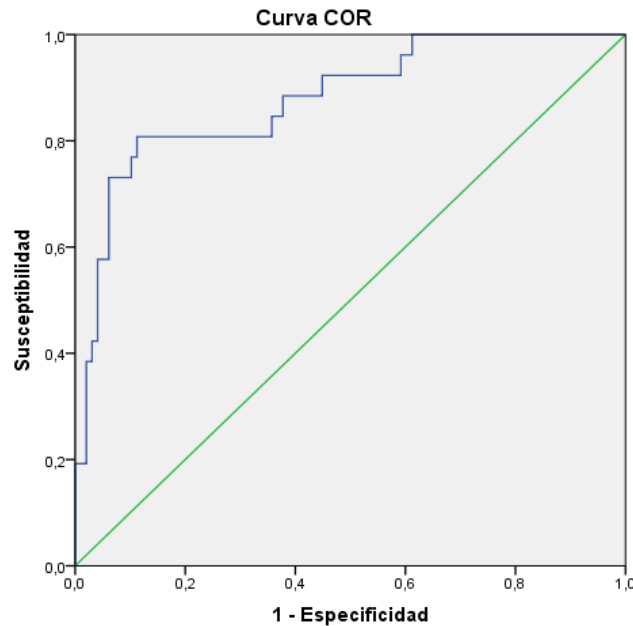
Variable	Media	Mediana	Desviación Típica	Varianza	Mínimo	Máximo
<b>Modelo 10</b>	0,23	0,11	0,29	24,39	0,00	1,00



**Figura 9. Distribución gráfica de los valores del modelo 10.**

Los datos del Modelo 10 presentan una media  $\pm$  DT = 0,23  $\pm$  0,29.

Se obtuvo un **AUROC de 0,879**, con un intervalo de error de 0,80 y 0,96 (nivel de confianza 95%). Si lo comparamos con los resultados obtenidos con el FS, para nuestra muestra de pacientes, que presentaba un área bajo la curva de 0,82, con un intervalo de error entre 0,73 y 0,92 (nivel de confianza 95%); **el Modelo 10 mejora la exactitud del FS.**



**Figura 10. AUROC del Modelo 10 con respecto al FS.**

El punto de corte obtenido en nuestro modelo, valor a partir del cual se considera que un paciente tiene fibrosis significativa, es 0,3071. Para el cual se obtiene una sensibilidad del 81 % (casos positivos verdaderos), una especificidad: 11% (casos negativos falsos) y un VPN del 89% (casos negativos verdaderos).

Una vez realizados todos los cálculos, hemos comparado los resultados obtenidos con el FS y el Modelo 10 para determinar la mejoría obtenida en los resultados con el nuevo modelo desarrollado, es estadísticamente significativa:

#### A. Correlación de Pearson (METAVIRFibrosis-FS):

La correlación de METAVIRFibrosisBH con Fibroscan y con Modelo 10 es similar ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ).

La correlación de METAVIRFibrosis con Modelo 10 ( $r = 0,64$ ) es mayor que con Fibroscan ( $r = 0,53$ ), siendo ambas significativas.

Por lo tanto, **el Modelo 10 supera a FS en cuanto a correlación con la variable de estado METAVIRFibrosis.**



### B. AUROC:

FS obtiene un área de 0,822 y Modelo 10 obtiene un área de 0,879, ambas significativas. Por lo tanto, **Modelo 10 es más exacto que FS.**

### C. Sensibilidad y Especificidad:

Para determinar si existe mejoría, hemos comparado las dos tablas de sensibilidad y especificidad de ambos métodos y buscamos un punto de corte con similares resultados de sensibilidad, por ejemplo el obtenido con Modelo 10 con el punto de corte 0,3071 de Sensibilidad: 81 % y Especificidad: 11% (89% negativos verdaderos).

Con FS tendríamos el punto 6,65 con la misma Sensibilidad 81% pero con una Especificidad de 38%, es decir sería capaz de detectar menos negativos verdaderos (62%).

Si observamos el obtenido con FS con el punto de corte 8,05 de Sensibilidad: 73 % y Especificidad: 20% (80% negativos verdaderos).

Con Modelo 10 tendríamos el punto 0,3695 con la misma Sensibilidad 73% pero con una Especificidad de 6%, es decir sería capaz de detectar más negativos verdaderos (94%).

Por lo tanto, para **la misma Sensibilidad, Modelo 10 presenta una mayor Especificidad.**



# **DISCUSIÓN**

La HCC representa un problema de salud pública, con más de 185 millones de personas afectadas en todo el mundo, según estudio recientes (6). Su pronóstico y manejo va a depender del desarrollo y progresión de la fibrosis hepática, con el consiguiente riesgo de cirrosis.

Hasta hace unos meses, en pacientes con HCC, era necesario estadificar el grado de fibrosis hepática, no sólo para determinar el pronóstico, sino también para valorar la indicación del tratamiento antiviral, que estaba indicado cuando existía una fibrosis significativa (METAVIR  $F \geq 2$ ). Desde hace unos meses y con la introducción de nuevos antivirales, asociados al interferón y ribavirina, han mejorado la efectividad del tratamiento, disminuyendo la duración del mismo y los efectos secundarios. Esto ha ampliado las indicaciones del tratamiento a un número mayor de pacientes. A pesar de que ya no sea imprescindible conocer el grado de fibrosis para determinar la necesidad de tratamiento; sí es necesario conocer el grado de fibrosis para valorar el pronóstico del paciente y optimizar los recursos farmacéuticos que son limitados.

Tradicionalmente, la BH ha sido la prueba diagnóstica de elección para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con HCC. Sin embargo, la BH es una técnica invasiva asociada con dolor en el 30% de los pacientes y con posibles complicaciones graves como son la hemorragia (0,3%) e incluso la muerte (0,1%) (30). Esto hace que la BH no sea bien aceptada por los pacientes y va a impedir que se pueda utilizar de forma seriada para el seguimiento de la fibrosis hepática.

Además, si consideramos que la fibrosis hepática no se distribuye de una forma homogénea en el parénquima hepático y que la muestra obtenida a través de la BH, sólo representa 1/30000-100000 de la totalidad del mismo; el riesgo de error muestral es considerable. Estudios realizados por anatomopatólogos ponen de manifiesto la necesidad de que las muestras cuenten al menos con 6 espacios porta, para considerarlas

representativas con respecto al total del parénquima hepático (24). En nuestro caso, sólo se han incluido en el estudio aquellos pacientes que presentaban al menos 8 espacios porta en la muestra.

A estos inconvenientes se les suma la variabilidad inter (50-60%) e intraobservador (55%), que alcanza un grado de fibrosis en más del 50% (45). Para tratar de minimizar esta variabilidad, en nuestro centro el estudio de las BH se realiza únicamente por dos anatomopatólogos especializados en la materia. Utilizan el sistema de estadificación METAVIR, uno de los más sencillos y utilizados, que parece disminuir el sesgo introducido al transformar una variable cualitativa en una cuantitativa (32, 33).

Todas estas limitaciones han hecho que, en las últimas décadas, haya aumentado el interés por desarrollar métodos no invasivos que subsanen estos problemas. Actualmente se distinguen dos tipos de métodos no invasivos: Marcadores serológicos, que cuantifican productos de la fibrosis en suero; y métodos físicos, basados en la medición de la velocidad de propagación en el tejido hepático de ondas de presión. Entre estos últimos, destaca la elastografía de transición.

La EH, es una técnica no invasiva y sin efectos secundarios, lo que permite su realización de forma seriada para estudiar la evolución de la fibrosis hepática en los pacientes con HCC. La EH determina el grado de fibrosis de un cilindro hepático de un centímetro de ancho por cuatro centímetros de largo, lo que supone un tamaño 100 veces superior al obtenido con la BH. Además es una técnica rápida, cuyo resultado se obtiene de forma instantánea, sin precisar ningún tipo de procesamiento ni informe posterior como es el caso de la BH.

Todas estas ventajas han llevado al desarrollo de numerosos estudios que comparan ambas técnicas. Uno de los más importantes fue el realizado por Castera y

colaboradores en 2005 (86), que incluía a 185 pacientes con HCC, a los que se les había realizado de forma sistemática BH, FS, Fibrotest, APRI y Biopredictive. La estadificación de la BH se realizó según el sistema METAVIR con los siguientes resultados: F 1, n = 47; F 2, n = 53; F3, n = 37; F4, n = 46. Los valores del FS estaban comprendidos entre 2,4 y 75,4 kPa, con una media de 7,4 kPa. Los valores de corte que se asignaron fueron 7,1 kPa para  $F \geq 2$ ; 9,5 kPa para  $F \geq 3$ ; 12,5 kPa para  $F = 4$ . Las AUROC del FS, Fibrotest y APRI fueron de 0,83; 0,85 y 0,78 respectivamente para  $F \geq 2$ ; 0,9, 0,9 y 0,84 respectivamente para  $F \geq 3$ ; 0,95; 0,87 y 0,83 respectivamente para  $F = 4$ . La mejor combinación obtenida fue al asociar FS y Fibrotest, con AUROC de 0,88 para  $F \geq 2$ , 0,95 para  $F \geq 3$  y 0,95 para  $F = 4$ . El VPP para  $F \geq 2$  fue de 95%, y 77% para  $F = 4$  sobre 12,5 kPa y de 90% sobre 18,3kPa. El coeficiente kappa obtenido fue de 0,61. Uno de los principales problemas que presenta este método de medición, es que no es útil para el diagnóstico de inflamación o necrosis ( $R_p = 0,11$ ;  $P = 0,12$ ) ni para determinar el grado de esteatosis. En él concluyeron que los mejores resultados se obtenían al asociar FS y Fibrotest.

Se han realizado tres metanálisis (115), que evalúan la eficacia del FS, sólo uno de ellos estudia específicamente pacientes con HCC (88). A pesar de que cada uno de ellos propone puntos de corte diferentes para cada estadio de fibrosis, los resultados han sido similares. La EH presenta una capacidad óptima para determinar grados de fibrosis avanzados, especialmente la existencia de cirrosis, con un AUROC media de 0,94 (IC 95%: 0,93 – 0,95) (89). Para  $F \geq 3$ , AUROC media de 0,89 (IC 95%: 0,88 – 0,91); pero para  $F \geq 2$ , el AUROC media fue de 0,82 (IC 95%: 0,81- 0,86). En el caso de pacientes con HCC: para  $F \geq 2$ , el AUROC media fue de 0,83 (IC 95%: 0,82- 0,85 y para F4, AUROC media de 0,95 (IC 95%: 0,87 – 0,99). Si consideramos que a una prueba diagnóstica se la considera perfecta si AUROC es del 100%, excelente si es superior al

90% y buena si es mayor del 80% (98), podemos afirmar que la EH es excelente para evaluar grados de fibrosis avanzados y, buena para estadios menores.

Otro de los inconvenientes del FS es su incapacidad para determinar el grado de siderosis y el de esteatosis. A partir de 2012, se introdujo una nueva herramienta, que asociada al FS, permite cuantificar el grado de esteatosis. Se denomina CAP (controlled attenuation parameter), que permite medir cómo la presencia de esteatosis modifica la elasticidad del parénquima hepático y con ello los valores del FS (116). El estudio se realizó con 115 pacientes con hepatopatía de diferentes etiologías y presentaba resultados esperanzadores. Pero son necesarios estudios más amplios para determinar la validez de esta técnica.

En la presente tesis doctoral teníamos como objetivo principal desarrollar un modelo matemático que mejorase la rentabilidad diagnóstica del FS al asociarlo con parámetros clínicos y analíticos de uso en la práctica clínica habitual. Lo primero que se realizó fue un estudio descriptivo de las características de los pacientes, recogiendo valores analíticos (GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, albúmina, colesterol, triglicéridos (TG) y proteínas totales; Hemoglobina, leucocitos y plaquetas), clínicos (edad, IMC) y valoración del grado de fibrosis con BH y FS. Las BH fueron estatificadas según el sistema METAVIR. El FS se consideró válido si presentaba al menos diez mediciones válidas y una tasa de éxito del 60%. Estos criterios son los más ampliamente utilizados (88, 889, 90), pero otros estudios defienden el uso del índice IQR/M, siendo M la mediana de los valores obtenidos con FS, recomendando que dicho índice no supere el 30% del valor de la mediana. Todavía no se ha establecido un consenso sobre cuál de las dos medidas nos aporta mayor fiabilidad al estudio. En nuestro caso el índice IQR/M es de 24% Con lo que podemos afirmar que los datos obtenidos son fiables, con poca variabilidad.

En los grandes estudios realizados para comparar BH y FS (88, 89, 90), se establecieron diferentes puntos de corte para cada uno de los estadios de fibrosis. En el estudio de Castera fueron: 7,1 kPa para  $F \geq 2$ ; 9,5 kPa para  $F \geq 3$ ; 12,5 kPa para  $F = 4$ . En el presente estudio decidimos calcular el punto de corte para fibrosis significativa ( $\text{METAVIR} \geq 2$ ) para nuestra muestra, de esa manera los resultados se ajustaban plenamente a las características de nuestros pacientes (ya que en los estudios mencionados las etiologías de las hepatopatías eran diversas y las características epidemiológicas, aunque no muy dispares, eran diferentes a nuestra muestra). Este punto se eligió considerando el valor en que la sensibilidad y especificidad medias eran máximas, y además el VPP y VPN obtenían valores más favorables. Considerando estas premisas, el punto de corte en nuestra muestra, a partir del que tenemos fibrosis significativa es 8. Si hubiésemos aplicado el punto de corte de Castera para  $F \geq 2$ , de 7,6, puede que hubiésemos sobreestimado algún caso. Este hecho pone de manifiesto como en cada estudio los puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis se han establecido de una forma arbitraria, ajustándose a cada población, y que su uso en poblaciones diferentes podría modificar la valoración de la fibrosis hepática en un pequeño porcentaje de pacientes, con las consiguientes repercusiones pronósticas y, en algunos casos, terapéuticas.

	METAVIR y otros sistemas de graduación $F \geq 2$			
	AUROC	PC Kpa	S (%)	E (%)
Sandrin et al, 2003	0.88			
Ziol et al, 2005	0.79	8.8	56	91
Castera et al, 2005	0.83	7.1	67	89
Foucher, 2006	0.80	7.2	64	85
Coletta, 2005	1.00	8.74	100	100
de Ledinghen, 2006	0.72	4.5	93	18
De Manuel, 2015	0.82	8	73	79,6

**Tabla 20. Efectividad diagnóstica del FS en los diferentes estudios.**

El segundo paso que realizamos, fue determinar qué variables clínicas y/o analíticas de uso en la práctica clínica habitual, presentaban una correlación



significativa con los resultados del FS. Para lo cual, y con el programa estadístico SPSS, desarrollamos una tabla de correlaciones entre las diferentes variables. Al tratarse de variables cuantitativas, entre las que no existía una relación de dependencia, se utilizó el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (cuyo valor varía entre 1 y -1, un valor positivo indica que a medida que aumenta una variable, lo hace también la otra; un valor negativo, que a medida que aumenta una variable, la otra disminuye o viceversa. El valor cero indica ausencia de correlación). Tras realizar este análisis pudimos concluir que las variables **edad, peso, albúmina, proteínas totales, Log talla, Log leucocitos, Log GPT, Log GGT y Log FS** presentaban una correlación positiva con los valores del FS.

Una vez elegidas las variables, aplicamos un modelo de regresión logística para desarrollar el modelo matemático. Para ello la variable fibrosis según el sistema METAVIR de la BH fue transformada en una variable dicotómica para posibilitar el estudio (METAVIR fibrosis  $\geq 2$ : 1; METAVIR fibrosis  $< 2$ : 0). La fórmula que se aplica en estos modelos es la siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{modelo de regresión}}}$$

$$\text{Modelo de regresión} = \alpha + \beta x_1 + \beta x_2 + \beta x_3 + \beta x_4 + \dots + \beta x_n.$$

- **P**, es la probabilidad de que aparezca el suceso definido por la variable dependiente (1 = SI, presentar fibrosis significativa).
- **$\alpha$** , es la constante de la ecuación, obtenida a través de los cálculos estadísticos.
- **X** son las variables independientes (edad, peso, talla...).

- $\beta$  son los coeficientes que acompañan a las variables independientes en la ecuación, obtenidos a través de los cálculos estadísticos.

- **Exp( $\beta$ )** (= OR) indica la magnitud del cambio en el riesgo de aparición de la variable dependiente cuando la variable independiente varía en 1 unidad y el resto de variables independientes permanecen constantes.

Se utiliza el cálculo de modelo en pasos sucesivos hacia atrás de Wald, partiendo de las 18 variables y retirando en pasos sucesivos las variables menos significativas para el modelo.

Una vez desarrollados los cálculos, se obtuvieron 16 modelos de regresión logística para la predicción de la variable METAVIRFibrosis. Para elegir el que mayor aumento de rentabilidad diagnóstica produce sobre el FS, se consideraron varios parámetros estadísticos:

- **LogVerosimilitud:** estadístico que mide la forma con la que el modelo se ajusta a los datos de la muestra. A menor valor, mayor ajuste.

- **R cuadrado Cox (R2 Cox) y R cuadrado de Nagelkerke (R2N):** son coeficientes que indican la cantidad de varianza de los datos explicada por el modelo. Cuanto más grandes, más explicativos.

- **Prueba de Hosmer-Lemeshow (H-L):** también comprueba si el modelo se ajusta o no a los datos. Si el cálculo resulta significativo, el modelo no se ajusta a la muestra.

- **Cálculo de predicciones correctas en los casos 0 y en los casos 1 y predicción global:** Se calcula el porcentaje de casos de cada resultado predichos de forma correcta por el modelo.

Considerando todos estos parámetros, los modelos que más se ajustan a los datos de la muestra y a nuestro objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis significativa, aparecen reflejados en la siguiente tabla:

Modelo	LogVerosi militud	R2 Cox	R2N	H-L	Pred. 0	Pred. 1	Pred.Glob al
1	66.6	0.37	0.56	0.28	96.4%	56%	87%
6	66.8	0.37	0.56	0.33	97.6%	56%	88%
10	69.89	0.35	0.53	0.67	97.6%	56%	88%
16	81.1	0.28	0.43	0.58	96.4%	48%	85.2%

**Tabla 21. Modelos matemáticos obtenidos a través de la regresión logística.**

De todos ellos, el modelo con el que se obtiene un mayor aumento de la rentabilidad diagnóstica sería el 10, en el que cada uno de los parámetros estadísticos estudiados presenta los mejores resultados:

**Modelo de regresión 10: -14,74 - 0,08 Edad + 0,05 Peso - 2,2 Albúmina + 0,88 ProteínasT - 52,94 LogTalla + 4,36 LogLeucos + 1,94 LogGPT + 0.82 LogGGT + 6,63 LogFibroscan.**

Este modelo se incluiría dentro de la ecuación siguiente, para poder calcular el valor de cada uno de nuestros pacientes, en el anexo V, se incluyen los valores para cada uno de los pacientes de nuestra muestra.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{modelo de regresión}}}$$

En los últimos años se han desarrollado múltiples índices o modelos matemáticos, que combinan marcadores serológicos de fibrosis. En nuestro caso, hemos

querido añadir al resultado del FS, parámetros clínicos y analíticos de uso habitual con el fin de que nuestro modelo pueda ser utilizado de forma rutinaria en el mayor número de centros sanitarios posibles. El primero de estos índices en ser desarrollado fue el Fibrotest®, que combina  $\alpha$  2 macroglobulina, GGT, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, edad y sexo. Presentó una S de 63%, E de 84% y AUROC 0,82. Posteriormente se han desarrollado más índices, de los cuales Fibrotest® y APRI han sido los más ampliamente estudiados. En un metanálisis con 6378 pacientes, Fibrotest® presentó un AUROC de 0,84 (IC 95%: 0,83- 0,86) para el diagnóstico de fibrosis significativa (poner referencia castera 2011). En otro metanálisis que incluía 4266 pacientes, a los que se les realizó APRI y BH, presentó un AUROC 0,76 (IC 95%: 0,74- 0,79) para fibrosis significativa (53). En ambos las etiologías de la hepatopatía eran diversas.

En pacientes con HCC, se han comparado Fibrotest®, Fibrometre®, Hepatocore® y APRI en un estudio que reunía a 1307 pacientes, obteniendo para fibrosis significativa AUROC de 0,72- 0,78 y para cirrosis de 0,77-0,86 (54). Los inconvenientes de estos índices es que en algunos casos no son gratuitos, requieren cálculos complejos, no están disponibles para su uso generalizado y además la mayoría usan marcadores de fibrosis en sus fórmulas que no son específicos de fibrosis hepática. Un ejemplo es Fibrotest®, donde la interpretación del resultado ha de ser cuidadosa, teniendo en cuenta que pacientes con procesos hemolíticos nos pueden dar un falso positivo, por descenso de la haptoglobina; al igual que pacientes con síndrome de Gilbert, por elevación de la bilirrubina. Procesos inflamatorios pueden darnos falsos negativos.

<b>Marcadores Indirectos</b>	<b>Etiología</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>AUROC</b>
APRI	VHC VIH/VHC	41-91% 51%	47-95% 91%	0,69-0,88 0,80
Forns	VHC VIH/VHC	79,8-94% 43%	95-98,3% 96%	0,78-0,86 0,77
Fibrotest	VHC VIH/VHC	68-87% 90% 34% 88%	59-80,6% 60% 93% 60%	0,74-0,87 0,85 0,78 0,84
FPI	VHC VIH/VHC VHB Alcohol	85-96%	94-98%	0,77
Modelo 10, De Manuel	VHC	81%	89%	0,88

**Tabla 22. Sensibilidad diagnóstica de los diferentes marcadores indirectos.**

También se han desarrollado algoritmos que asocian los resultados del FS e índices matemáticos, como el que asocia FS y Fibrotest®, que según un estudio realizado, permite evitar la BH en el 75% de los casos en pacientes con HCC. Otro de los algoritmos es el SAFE Biopsy, que incluye APRI y Fibrotest® (55). El inconveniente de estos algoritmos es que, al incluir el Fibrotest®, no son accesibles a todos los centros, limitando su uso en la práctica clínica habitual.

Todos estos inconvenientes hicieron que, en el presente estudio doctoral, buscásemos un índice que, además de mejorar la rentabilidad diagnóstica del FS, fuera accesible a la mayoría de centros, fácil de calcular a través de una hoja de cálculo y se desarrollase con parámetros clínicos y analíticos de uso en la práctica clínica habitual.



# **CONCLUSIONES**

1. El modelo matemático que hemos desarrollado constituye una herramienta más sensible y específica que el FS para la detección de la fibrosis significativa en pacientes con HCC.

2. Dicho modelo es una forma sencilla, reproducible y accesible en la mayoría de centros para la detección de la fibrosis significativa en pacientes con HCC en la práctica clínica habitual.



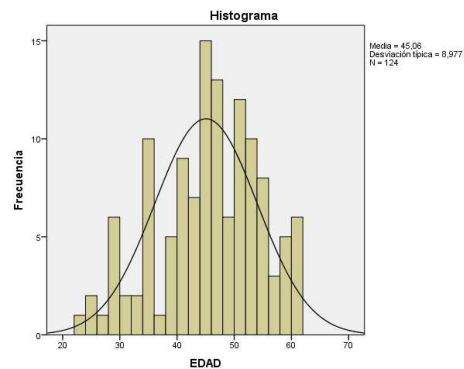
# **ANEXOS**

## Anexo I:

### Análisis descriptivo de las variables clínicas y analíticas utilizadas:

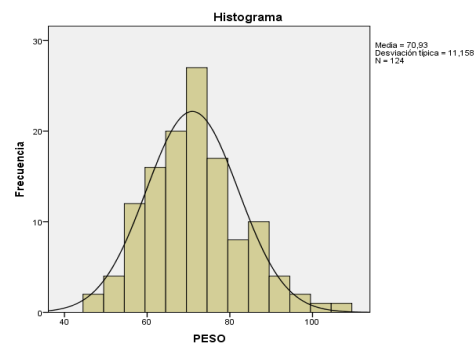
#### EDAD

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		45,06
Mediana		46
Desv. típ.		8,977
Varianza		80,581
Mínimo		23
Máximo		61



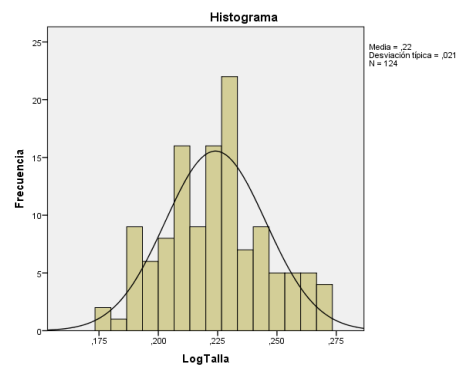
#### PESO

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		70,93
Mediana		72
Desv. típ.		11,158
Varianza		124,491
Mínimo		47
Máximo		105



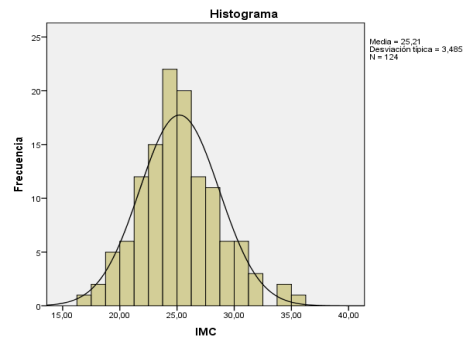
#### TALLA

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		1,6773
Mediana		1,68
Desv. típ.		0,08208
Varianza		0,007
Mínimo		1,5
Máximo		1,86



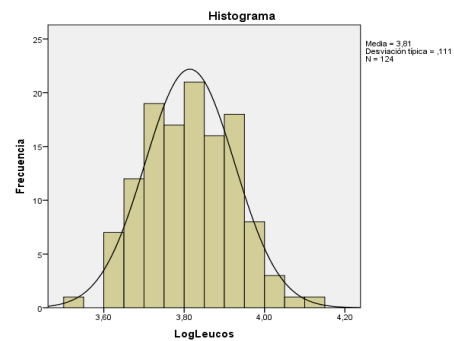
### IMC

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		25,2078
Mediana		24,975
Desv. típ.		3,48484
Varianza		12,144
Mínimo		16,76
Máximo		35,43



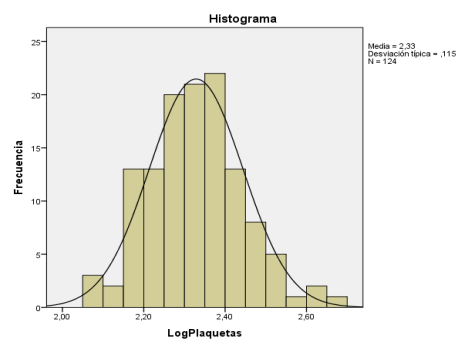
### LEUCOCITOS

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		6735,48
Mediana		6500
Desv. típ.		1756,345
Varianza		3084746,92
Mínimo		3500
Máximo		12700



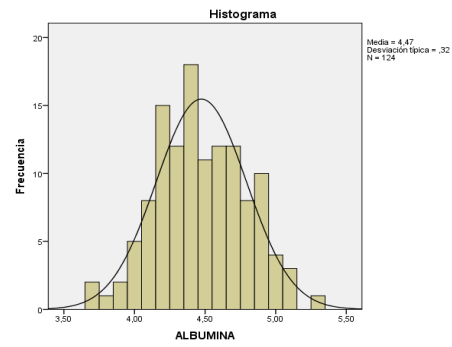
### PLAQUETAS

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		220,9
Mediana		211,5
Desv. típ.		61,665
Varianza		3802,566
Mínimo		119
Máximo		454



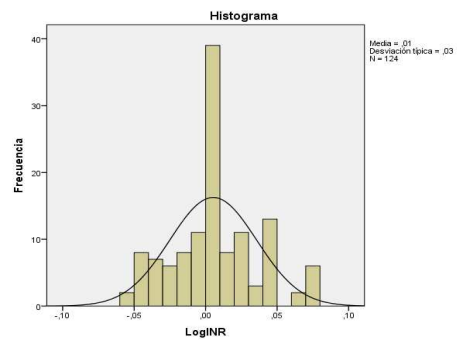
### INR

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		1,0148
Mediana		1
Desv. típ.		0,07213
Varianza		0,005
Mínimo		0,88
Máximo		1,2



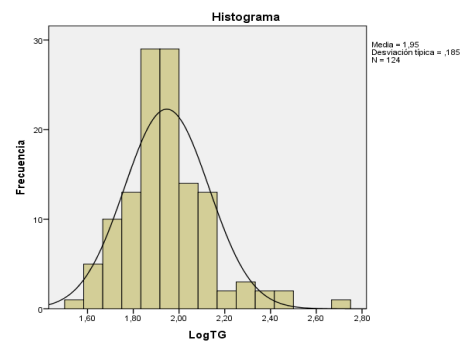
### ALBUMINA

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		4,4734
Mediana		4,4
Desv. típ.		0,31983
Varianza		0,102
Mínimo		3,7
Máximo		5,3



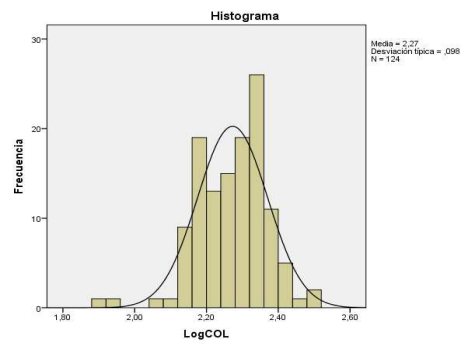
### TG

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		98,22
Mediana		85
Desv. típ.		58,824
Varianza		3460,302
Mínimo		35
Máximo		517



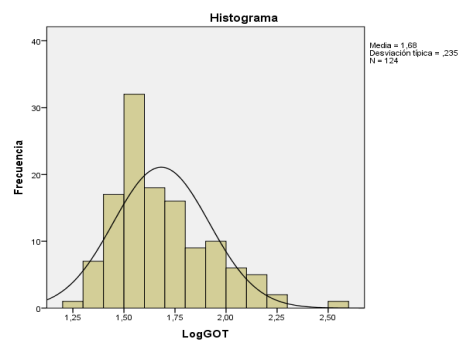
COL

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		191,98
Mediana		194,5
Desv. típ.		41,343
Varianza		1709,227
Mínimo		79
Máximo		319



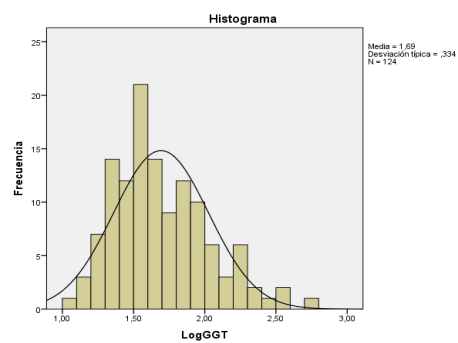
GOT

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		56,98
Mediana		41,5
Desv. típ.		41,857
Varianza		1752
Mínimo		19
Máximo		335



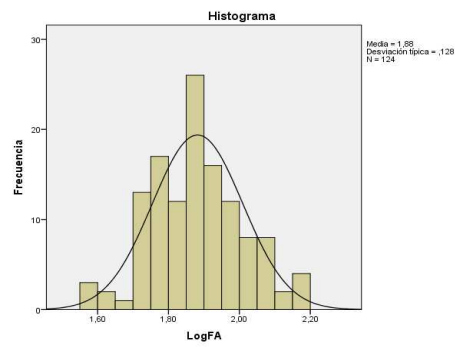
GGT

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		68,88
Mediana		41,5
Desv. típ.		72,358
Varianza		5235,749
Mínimo		11
Máximo		511



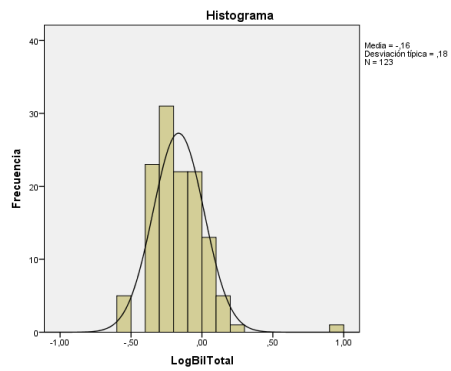
# FA

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		79,59
Mediana		76
Desv. típ.		24,325
Varianza		591,724
Mínimo		38
Máximo		157



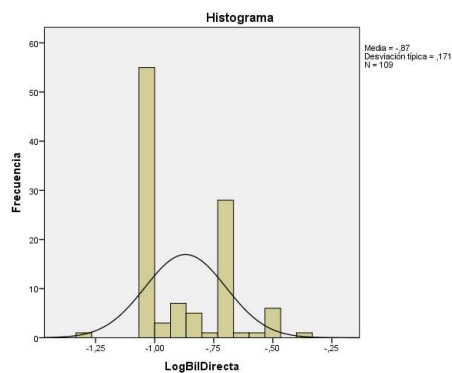
# BILTOTAL

N	Válidos	123
	Perdidos	1
Media		0,7723
Mediana		0,7
Desv. típ.		0,70752
Varianza		0,501
Mínimo		0,3
Máximo		8



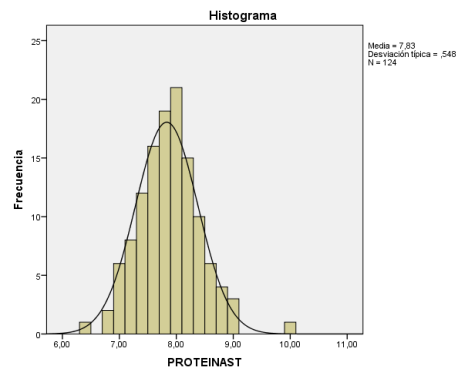
# BILDIRECTA

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		0,129
Mediana		0,1
Desv. típ.		0,07804
Varianza		0,006
Mínimo		0
Máximo		0,4



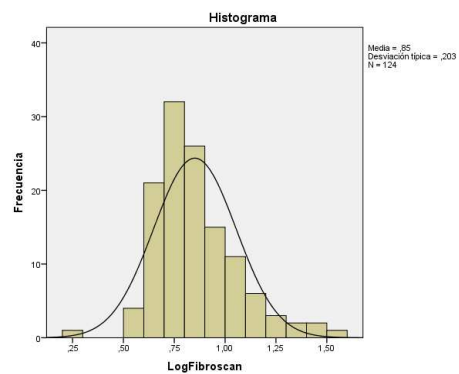
## PROTEINAST

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		7,8315
Mediana		7,8
Desv. típ.		0,54807
Varianza		0,3
Mínimo		6,4
Máximo		9,9



## FIBROSCAN

N	Válidos	124
	Perdidos	0
Media		8,0387
Mediana		6,6
Desv. típ.		4,93873
Varianza		24,391
Mínimo		1,8
Máximo		32,8



## ANEXO II:

**Tabla de correlaciones de las diferentes variables.**

		EDAD	PESO	TALLA	IMC	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	INR	ALBUMINA	TG
EDAD	Correlación de Pearson	1	,052	-,283**	,258**	,005	-,177*	-,006	-,149	-,024
	Sig. (bilateral)		,569	,001	,004	,956	,049	,952	,099	,793
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
PESO	Correlación de Pearson	,052	1	,490**	,791**	,207*	-,114	,278**	,024	,093
	Sig. (bilateral)	,569		,000	,000	,021	,209	,002	,791	,302
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
TALLA	Correlación de Pearson	-,283**	,490**	1	-,138	,100	-,026	,017	,174	,090
	Sig. (bilateral)	,001	,000		,127	,269	,778	,852	,053	,318
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
IMC	Correlación de Pearson	,258**	,791**	-,138	1	,158	-,127	,302**	-,096	,044
	Sig. (bilateral)	,004	,000	,127		,080	,160	,001	,290	,626
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LEUCOCITOS	Correlación de Pearson	,005	,207*	,100	,158	1	,170	-,039	-,108	,411*
	Sig. (bilateral)	,956	,021	,269	,080		,059	,668	,231	,000
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
PLAQUETAS	Correlación de Pearson	-,177*	-,114	-,026	-,127	,170	1	-,152	-,023	,076
	Sig. (bilateral)	,049	,209	,778	,160	,059		,093	,802	,401
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
INR	Correlación de Pearson	-,006	,278**	,017	,302**	-,039	-,152	1	,003	-,093
	Sig. (bilateral)	,952	,002	,852	,001	,668	,093		,976	,307
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
ALBUMINA	Correlación de Pearson	-,149	,024	,174	-,096	-,108	-,023	,003	1	-,015
	Sig. (bilateral)	,099	,791	,053	,290	,231	,802	,976		,872
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
TG	Correlación de Pearson	-,024	,093	,090	,044	,411**	,076	-,093	-,015	1
	Sig. (bilateral)	,793	,302	,318	,626	,000	,401	,307	,872	
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
COL	Correlación de Pearson	,017	-,131	-,020	-,133	-,063	,041	-,004	,285**	,181*
	Sig. (bilateral)	,854	,149	,823	,142	,485	,655	,961	,001	,044
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
GOT	Correlación de Pearson	,178*	,127	,038	,100	,074	-,140	,155	-,272**	-,002
	Sig. (bilateral)	,048	,160	,675	,269	,412	,122	,086	,002	,983
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
GPT	Correlación de Pearson	,099	,120	,072	,070	,073	-,127	,131	-,104	,008
	Sig. (bilateral)	,273	,184	,424	,437	,417	,158	,149	,250	,929
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124



		EDAD	PESO	TALLA	IMC	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	INR	ALBÚMINA	TG
GGT	Correlación de Pearson	,131	,293**	,128	,226*	,214*	-,016	,106	-,196*	,103
	Sig. (bilateral)	,147	,001	,155	,012	,017	,856	,242	,029	,255
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
FA	Correlación de Pearson	,180*	,133	,009	,129	,162	-,154	-,102	-,172	,058
	Sig. (bilateral)	,045	,140	,918	,152	,072	,088	,260	,056	,521
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
BILTOTAL	Correlación de Pearson	,208*	,210*	,121	,144	,010	-,053	,010	,039	-,018
	Sig. (bilateral)	,021	,020	,182	,113	,908	,561	,909	,672	,845
	N	123	123	123	123	123	123	123	123	123
BILDIRECTA	Correlación de Pearson	,185*	,356**	,173	,278**	,060	-,272**	,062	,022	,113
	Sig. (bilateral)	,040	,000	,055	,002	,511	,002	,495	,811	,211
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
PROTEINAST	Correlación de Pearson	,008	,140	,039	,134	-,009	,033	,126	,289**	,075
	Sig. (bilateral)	,931	,120	,670	,136	,920	,717	,163	,001	,408
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
META VIRFIBROSIS	Correlación de Pearson	,167	,228*	-,089	,320**	,114	-,156	,286**	-,262**	,085
	Sig. (bilateral)	,064	,011	,324	,000	,207	,083	,001	,003	,348
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
FIBROSCAN	Correlación de Pearson	,258**	,316**	-,056	,398**	,003	-,176	,314**	-,225*	-,013
	Sig. (bilateral)	,004	,000	,537	,000	,972	,051	,000	,012	,889
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
META VIRFIBROSISBH	Correlación de Pearson	,233**	,301**	-,039	,371**	,042	-,239**	,325**	-,228*	,032
	Sig. (bilateral)	,009	,001	,671	,000	,644	,007	,000	,011	,728
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogFibroscan	Correlación de Pearson	,259**	,331**	-,034	,393**	,013	-,124	,277**	-,219*	-,020
	Sig. (bilateral)	,004	,000	,707	,000	,888	,171	,002	,015	,827
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogMetavirFibrosisBH	Correlación de Pearson	,175	,289**	-,117	,431**	,120	-,203*	,341**	-,347**	,172
	Sig. (bilateral)	,082	,004	,247	,000	,235	,043	,001	,000	,088
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100
LogEdad	Correlación de Pearson	,992**	,059	-,288**	,271**	,015	-,171	,000	-,147	-,017
	Sig. (bilateral)	,000	,516	,001	,002	,872	,058	,998	,103	,855
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogTG	Correlación de Pearson	,058	,083	,097	,028	,398**	,070	-,113	-,010	,915**
	Sig. (bilateral)	,520	,361	,285	,757	,000	,440	,210	,914	,000
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124

		EDAD	PESO	TALLA	IMC	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	INR	ALBÚMINA	TG
LogGOT	Correlación de Pearson	,168	,175	,077	,137	-,039	-,205*	,159	-,228*	-,011
	Sig. (bilateral)	,063	,052	,396	,129	,669	,023	,078	,011	,900
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogGPT	Correlación de Pearson	,066	,194*	,117	,134	-,011	-,204*	,132	-,092	-,016
	Sig. (bilateral)	,469	,031	,197	,139	,908	,023	,144	,308	,858
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogGGT	Correlación de Pearson	,162	,358**	,155	,288**	,160	-,102	,147	-,102	,054
	Sig. (bilateral)	,072	,000	,085	,001	,076	,260	,103	,259	,554
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogBilTotal	Correlación de Pearson	,254**	,242**	,163	,158	-,035	-,210*	,073	,194*	-,021
	Sig. (bilateral)	,005	,007	,072	,081	,702	,020	,425	,031	,816
	N	123	123	123	123	123	123	123	123	123
LogBilDirecta	Correlación de Pearson	,129	,307**	,206*	,198*	,115	-,214*	,040	-,068	,015
	Sig. (bilateral)	,183	,001	,031	,039	,233	,025	,676	,485	,874
	N	109	109	109	109	109	109	109	109	109
LogTalla	Correlación de Pearson	-,282**	,491**	1,000**	-,136	,101	-,025	,012	,173	,092
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,132	,266	,781	,893	,055	,310
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogLeucos	Correlación de Pearson	,008	,217*	,113	,160	,987**	,164	-,039	-,089	,376**
	Sig. (bilateral)	,925	,016	,211	,076	,000	,069	,667	,327	,000
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogPlaquetas	Correlación de Pearson	-,179*	-,120	-,032	-,134	,156	,982**	-,152	-,014	,070
	Sig. (bilateral)	,047	,183	,724	,138	,085	,000	,092	,875	,440
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogINR	Correlación de Pearson	-,012	,278**	,021	,299**	-,044	-,142	,999**	,006	-,092
	Sig. (bilateral)	,894	,002	,817	,001	,631	,115	,000	,950	,311
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogCOL	Correlación de Pearson	,004	-,163	-,048	-,150	-,085	,070	,004	,273**	,153
	Sig. (bilateral)	,968	,071	,599	,097	,347	,443	,968	,002	,090
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124
LogFA	Correlación de Pearson	,177*	,154	,014	,150	,169	-,170	-,114	-,161	,077
	Sig. (bilateral)	,050	,087	,876	,096	,060	,058	,207	,074	,393
	N	124	124	124	124	124	124	124	124	124

		COL	GOT	GPT	GGT	FA	Bilitotal	Bilidirecta	Proteínas	LogEdad
EDAD	Correlación de Pearson	,017	,178*	,099	,131	,180*	,208*	,185*	,008	,992**
	Sig. (bilateral)	,854	,048	,273	,147	,045	,021	,040	,931	,000
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
PESO	Correlación de Pearson	-,131	,127	,120	,293**	,133	,210*	,356**	,140	,059
	Sig. (bilateral)	,149	,160	,184	,001	,140	,020	,000	,120	,516
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
TALLA	Correlación de Pearson	-,020	,038	,072	,128	,009	,121	,173	,039	-,288**
	Sig. (bilateral)	,823	,675	,424	,155	,918	,182	,055	,670	,001
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
IMC	Correlación de Pearson	-,133	,100	,070	,226*	,129	,144	,278**	,134	,271**
	Sig. (bilateral)	,142	,269	,437	,012	,152	,113	,002	,136	,002
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
LEUCOCITOS	Correlación de Pearson	-,063	,074	,073	,214*	,162	,010	,060	-,009	,015
	Sig. (bilateral)	,485	,412	,417	,017	,072	,908	,511	,920	,872
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
PLAQUETAS	Correlación de Pearson	,041	-,140	-,127	-,016	-,154	-,053	-,272**	,033	-,171
	Sig. (bilateral)	,655	,122	,158	,856	,088	,561	,002	,717	,058
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
INR	Correlación de Pearson	-,004	,155	,131	,106	-,102	,010	,062	,126	,000
	Sig. (bilateral)	,961	,086	,149	,242	,260	,909	,495	,163	,998
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
ALBUMINA	Correlación de Pearson	,285**	-,272**	-,104	-,196*	-,172	,039	,022	,289**	-,147
	Sig. (bilateral)	,001	,002	,250	,029	,056	,672	,811	,001	,103
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
TG	Correlación de Pearson	,181*	-,002	,008	,103	,058	-,018	,113	,075	-,017
	Sig. (bilateral)	,044	,983	,929	,255	,521	,845	,211	,408	,855
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
COL	Correlación de Pearson	1	-,099	-,013	-,241**	-,070	-,012	-,144	,111	,030
	Sig. (bilateral)		,276	,883	,007	,439	,898	,110	,220	,739
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124

		COL	GOT	GPT	GGT	FA	Bilitotal	Bilirecta	Proteínas	LogEdad
GPT	Correlación de Pearson	-,013	,922**	1	,371**	,119	,147	,282**	,237**	,098
	Sig. (bilateral)	,883	,000		,000	,187	,105	,002	,008	,280
GGT	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,241**	,491**	,371**	1	,159	,108	,430**	,047	,139
	Sig. (bilateral)	,007	,000	,000		,078	,236	,000	,607	,125
FA	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,070	,201*	,119	,159	1	,000	,158	,044	,181*
	Sig. (bilateral)	,439	,025	,187	,078		,996	,081	,625	,045
BILTOTAL	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,012	,148	,147	,108	,000	1	,242**	-,038	,185*
	Sig. (bilateral)	,898	,103	,105	,236	,996		,007	,678	,040
BILDIRECTA	N	123	123	123	123	123	123	123	123	123
	Correlación de Pearson	-,144	,297**	,282**	,430**	,158	,242**	1	,003	,180*
	Sig. (bilateral)	,110	,001	,002	,000	,081	,007		,976	,045
PROTEINAS T	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	,111	,163	,237**	,047	,044	-,038	,003	1	,032
	Sig. (bilateral)	,220	,070	,008	,607	,625	,678	,976		,722
METAVIRFI BROSIS	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,119	,377**	,322**	,321**	,115	,005	,257**	,076	,169
	Sig. (bilateral)	,186	,000	,000	,000	,203	,955	,004	,404	,060
FIBROSCAN	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,223*	,351**	,245**	,275**	,139	,061	,242**	,058	,252**
	Sig. (bilateral)	,013	,000	,006	,002	,124	,506	,007	,526	,005
METAVIRFI BROSISBH	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,199*	,394**	,313**	,287**	,118	,035	,215*	,116	,233**
	Sig. (bilateral)	,027	,000	,000	,001	,192	,697	,017	,198	,009
LogFibroscan	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,242**	,355**	,262**	,316**	,115	,098	,275**	,027	,258**
	Sig. (bilateral)	,007	,000	,003	,000	,204	,280	,002	,763	,004
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124

		COL	GOT	GPT	GGT	FA	Bilitotal	Bilidirecta	Proteínas	LogEdad
LogEdad	Correlación de Pearson	,030	,177*	,098	,139	,181*	,185*	,180*	,032	1
	Sig. (bilateral)	,739	,049	,280	,125	,045	,040	,045	,722	
LogTG	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	,178*	,051	,070	,169	,079	,009	,106	,181*	,059
	Sig. (bilateral)	,048	,572	,438	,061	,381	,922	,243	,044	,517
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
LogGOT	Correlación de Pearson	-,152	,920**	,858**	,481**	,200*	,164	,279**	,233**	,163
	Sig. (bilateral)	,091	,000	,000	,000	,026	,070	,002	,009	,071
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,090	,818**	,895**	,373**	,131	,171	,277**	,246**	,059
LogGPT	Sig. (bilateral)	,318	,000	,000	,000	,147	,058	,002	,006	,516
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
LogGGT	Correlación de Pearson	-,246**	,494**	,402**	,876**	,195*	,159	,497**	,058	,165
	Sig. (bilateral)	,006	,000	,000	,000	,030	,080	,000	,520	,067
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	,063	,244**	,240**	,259**	,058	,803**	,597**	,014	,234**
LogBilTotal	Sig. (bilateral)	,489	,007	,008	,004	,527	,000	,000	,876	,009
	N	123	123	123	123	123	123	123	123	123
LogBilDirecta	Correlación de Pearson	-,214*	,353**	,357**	,384**	,170	,166	,977**	,082	,121
	Sig. (bilateral)	,026	,000	,000	,000	,077	,086	,000	,396	,211
	N	109	109	109	109	109	108	109	109	109
	Correlación de Pearson	-,022	,041	,076	,131	,008	,122	,174	,041	-,287**
LogTalla	Sig. (bilateral)	,810	,647	,403	,146	,926	,178	,054	,650	,001
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
LogLeucos	Correlación de Pearson	-,087	,059	,069	,201*	,151	,019	,051	,006	,019
	Sig. (bilateral)	,339	,514	,449	,025	,094	,837	,573	,944	,835
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	,057	-,135	-,116	-,008	-,144	-,047	-,277**	,024	-,173
LogPlaquetas	Sig. (bilateral)	,532	,135	,200	,932	,111	,605	,002	,788	,055
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
LogINR	Correlación de Pearson	,002	,154	,132	,101	-,102	,013	,061	,126	-,007

		COL	GOT	GPT	GGT	FA	Bilitotal	Bilidirecta	Proteínas	LogEdad
LogCOL	Correlación de Pearson	,985**	-,104	-,039	-,251**	-,076	-,010	-,177*	,122	,016
	Sig. (bilateral)	,000	,252	,664	,005	,401	,911	,049	,178	,862
LogFA	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124
	Correlación de Pearson	-,067	,195*	,117	,176*	,981**	,016	,180*	,062	,180*
	Sig. (bilateral)	,457	,030	,195	,050	,000	,858	,046	,491	,046
	N	124	124	124	124	124	123	124	124	124

### Anexo III:

#### Desarrollo estadístico del modelo matemático

Modelo	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	66,621 <sup>a</sup>	,372	,563
2	66,623 <sup>a</sup>	,372	,563
3	66,625 <sup>a</sup>	,372	,563
4	66,627 <sup>a</sup>	,372	,563
5	66,663 <sup>a</sup>	,372	,562
6	66,844 <sup>a</sup>	,371	,561
7	67,113 <sup>a</sup>	,369	,558
8	67,892 <sup>a</sup>	,365	,551
9	68,836 <sup>a</sup>	,359	,543
10	69,899 <sup>a</sup>	,353	,533
11	70,484 <sup>a</sup>	,349	,528
12	72,669 <sup>b</sup>	,336	,508
13	75,106 <sup>b</sup>	,321	,485
14	77,179 <sup>b</sup>	,308	,465
15	79,735 <sup>b</sup>	,291	,440
16	81,116 <sup>b</sup>	,282	,426

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

b. La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Tabla de clasificación<sup>a</sup>

Observado			Pronosticado		
			METAVIRFIBROSIS		Porcentaje correcto
			0	1	
Paso 1	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 2	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 3	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 4	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 5	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 6	METAVIRFIBROSIS	0	81	2	97,6
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				88,0
Paso 7	METAVIRFIBROSIS	0	81	2	97,6
		1	12	13	52,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 8	METAVIRFIBROSIS	0	81	2	97,6
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				88,0
Paso 9	METAVIRFIBROSIS	0	81	2	97,6
		1	12	13	52,0
	Porcentaje global				87,0
Paso 10	METAVIRFIBROSIS	0	81	2	97,6
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				88,0
Paso 11	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				87,0

**Tabla de clasificación<sup>a</sup>**

Observado			Pronosticado		
			METAVIRFIBROSIS	Porcentaje correcto	
Paso 12	METAVIRFIBROSIS	0	79	4	95,2
		1	11	14	56,0
	Porcentaje global				86,1
Paso 13	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	12	13	52,0
	Porcentaje global				86,1
Paso 14	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	12	13	52,0
	Porcentaje global				86,1
Paso 15	METAVIRFIBROSIS	0	79	4	95,2
		1	12	13	52,0
	Porcentaje global				85,2
Paso 16	METAVIRFIBROSIS	0	80	3	96,4
		1	13	12	48,0
	Porcentaje global				85,2

a. El valor de corte es ,500



Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1ª	EDAD	-,085	,054	2,443	1	,118	,919
	PESO	,087	,283	,095	1	,758	1,091
	IMC	-,137	,788	,030	1	,862	,872
	INR	3,689	5,177	,508	1	,476	40,024
	ALBUMINA	-2,984	1,560	3,657	1	,056	,051
	PROTEINAST	1,087	,767	2,010	1	,156	2,966
	LogTalla	-65,898	95,748	,474	1	,491	,000
	LogLeucos	4,116	3,618	1,294	1	,255	61,330
	LogPlaquetas	-1,864	3,193	,341	1	,559	,155
	LogTG	-,080	2,142	,001	1	,970	,924
	LogCOL	3,905	4,026	,941	1	,332	49,632
	LogGOT	-4,152	4,175	,989	1	,320	,016
	LogGPT	4,302	3,210	1,796	1	,180	73,818
	LogGGT	2,064	1,492	1,914	1	,166	7,877
	LogFA	,150	2,752	,003	1	,957	1,162
	LogBilTotal	-,961	3,296	,085	1	,771	,382
	LogBilDirecta	-,131	2,720	,002	1	,962	,877
	LogFibroscan	7,282	2,400	9,208	1	,002	1453,803
	Constante	-16,344	30,151	,294	1	,588	,000
Paso 2ª	EDAD	-,084	,054	2,443	1	,118	,919
	PESO	,088	,282	,098	1	,754	1,092
	IMC	-,140	,784	,032	1	,859	,870
	INR	3,733	5,046	,547	1	,459	41,792
	ALBUMINA	-2,979	1,555	3,671	1	,055	,051
	PROTEINAST	1,080	,742	2,120	1	,145	2,945
	LogTalla	-66,216	95,283	,483	1	,487	,000
	LogLeucos	4,052	3,171	1,632	1	,201	57,497
	LogPlaquetas	-1,858	3,191	,339	1	,561	,156
	LogCOL	3,860	3,844	1,009	1	,315	47,482
	LogGOT	-4,154	4,173	,991	1	,320	,016
	LogGPT	4,304	3,207	1,801	1	,180	74,030
	LogGGT	2,052	1,454	1,990	1	,158	7,782
	LogFA	,149	2,752	,003	1	,957	1,161
	LogBilTotal	-,959	3,290	,085	1	,771	,383
	LogBilDirecta	-,121	2,705	,002	1	,964	,886
	LogFibroscan	7,270	2,379	9,342	1	,002	1436,845
	Constante	-16,066	29,187	,303	1	,582	,000
Paso 3ª	EDAD	-,085	,054	2,471	1	,116	,919

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
	PESO	,088	,282	,098	1	,754	1,092
	IMC	-,140	,783	,032	1	,858	,869
	INR	3,719	5,029	,547	1	,460	41,220
	ALBUMINA	-2,975	1,554	3,666	1	,056	,051
	PROTEINAST	1,076	,737	2,134	1	,144	2,933
	LogTalla	-66,444	95,130	,488	1	,485	,000
	LogLeucos	4,060	3,163	1,648	1	,199	57,996
	LogPlaquetas	-1,843	3,175	,337	1	,562	,158
	LogCOL	3,904	3,726	1,098	1	,295	49,595
	LogGOT	-4,134	4,146	,994	1	,319	,016
	LogGPT	4,291	3,189	1,811	1	,178	73,047
	LogGGT	2,044	1,448	1,992	1	,158	7,723
	LogFA	,121	2,678	,002	1	,964	1,128
	LogBilTotal	-1,045	2,710	,149	1	,700	,352
	LogFibroscan	7,265	2,377	9,339	1	,002	1428,871
	Constante	-15,985	29,110	,302	1	,583	,000
Paso 4 <sup>a</sup>	EDAD	-,085	,054	2,482	1	,115	,919
	PESO	,091	,276	,108	1	,742	1,095
	IMC	-,147	,770	,036	1	,849	,864
	INR	3,660	4,844	,571	1	,450	38,846
	ALBUMINA	-2,991	1,516	3,895	1	,048	,050
	PROTEINAST	1,079	,733	2,170	1	,141	2,943
	LogTalla	-67,241	93,455	,518	1	,472	,000
	LogLeucos	4,075	3,147	1,677	1	,195	58,873
	LogPlaquetas	-1,855	3,160	,345	1	,557	,156
	LogCOL	3,930	3,682	1,139	1	,286	50,902
	LogGOT	-4,120	4,138	,991	1	,319	,016
	LogGPT	4,278	3,178	1,812	1	,178	72,099
	LogGGT	2,053	1,436	2,042	1	,153	7,788
	LogBilTotal	-1,050	2,710	,150	1	,698	,350
	LogFibroscan	7,274	2,371	9,413	1	,002	1441,992
	Constante	-15,589	27,740	,316	1	,574	,000
Paso 5 <sup>a</sup>	EDAD	-,085	,054	2,481	1	,115	,919
	PESO	,039	,041	,913	1	,339	1,040
	INR	3,741	4,839	,598	1	,439	42,143
	ALBUMINA	-2,948	1,496	3,882	1	,049	,052
	PROTEINAST	1,074	,733	2,151	1	,143	2,928
	LogTalla	-50,114	24,575	4,158	1	,041	,000
	LogLeucos	4,102	3,128	1,719	1	,190	60,436
	LogPlaquetas	-1,779	3,120	,325	1	,569	,169
	LogCOL	3,880	3,683	1,110	1	,292	48,432
	LogGOT	-4,091	4,123	,984	1	,321	,017
	LogGPT	4,259	3,175	1,800	1	,180	70,754
	LogGGT	2,076	1,432	2,101	1	,147	7,972

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
	LogBilTotal	-1,106	2,694	,169	1	,681	,331
	LogFibroscan	7,304	2,373	9,476	1	,002	1486,910
	Constante	-19,917	16,017	1,546	1	,214	,000
Paso 6ª	EDAD	-,090	,053	2,922	1	,087	,914
	PESO	,039	,041	,913	1	,339	1,040
	INR	3,840	4,820	,635	1	,426	46,528
	ALBUMINA	-3,156	1,441	4,796	1	,029	,043
	PROTEINAST	1,139	,727	2,457	1	,117	3,124
	LogTalla	-50,887	24,596	4,281	1	,039	,000
	LogLeucos	4,191	3,126	1,797	1	,180	66,099
	LogPlaquetas	-1,568	3,045	,265	1	,607	,209
	LogCOL	3,659	3,618	1,023	1	,312	38,834
	LogGOT	-4,020	4,114	,955	1	,328	,018
	LogGPT	4,109	3,135	1,719	1	,190	60,915
	LogGGT	1,870	1,305	2,053	1	,152	6,489
	LogFibroscan	7,377	2,388	9,539	1	,002	1598,802
	Constante	-18,939	15,810	1,435	1	,231	,000
Paso 7ª	EDAD	-,088	,052	2,830	1	,093	,916
	PESO	,037	,040	,826	1	,363	1,037
	INR	4,212	4,818	,764	1	,382	67,504
	ALBUMINA	-3,138	1,420	4,882	1	,027	,043
	PROTEINAST	1,119	,724	2,392	1	,122	3,062
	LogTalla	-49,774	24,309	4,192	1	,041	,000
	LogLeucos	3,863	3,039	1,616	1	,204	47,621
	LogCOL	3,260	3,467	,884	1	,347	26,043
	LogGOT	-4,052	4,137	,959	1	,327	,017
	LogGPT	4,256	3,131	1,848	1	,174	70,522
	LogGGT	1,788	1,289	1,924	1	,165	5,978
	LogFibroscan	7,388	2,375	9,675	1	,002	1615,867
	Constante	-20,939	15,269	1,881	1	,170	,000
Paso 8ª	EDAD	-,093	,051	3,292	1	,070	,911
	PESO	,049	,037	1,744	1	,187	1,050
	ALBUMINA	-3,185	1,391	5,245	1	,022	,041
	PROTEINAST	1,059	,693	2,335	1	,126	2,883
	LogTalla	-54,597	23,629	5,339	1	,021	,000
	LogLeucos	3,951	3,015	1,717	1	,190	51,970
	LogCOL	3,613	3,409	1,123	1	,289	37,060
	LogGOT	-3,914	4,096	,913	1	,339	,020
	LogGPT	4,455	3,124	2,034	1	,154	86,069
	LogGGT	1,684	1,258	1,792	1	,181	5,389
	LogFibroscan	7,545	2,357	10,246	1	,001	1892,030
	Constante	-17,249	14,706	1,376	1	,241	,000
Paso 9ª	EDAD	-,090	,050	3,239	1	,072	,914
	PESO	,058	,037	2,501	1	,114	1,060

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
	ALBUMINA	-2,663	1,236	4,641	1	,031	,070
	PROTEINAST	,908	,659	1,898	1	,168	2,480
	LogTalla	-54,954	23,459	5,487	1	,019	,000
	LogLeucos	4,414	3,018	2,139	1	,144	82,586
	LogCOL	3,480	3,425	1,033	1	,309	32,474
	LogGPT	1,815	1,340	1,834	1	,176	6,142
	LogGGT	1,189	1,148	1,072	1	,300	3,282
	LogFibroscan	6,978	2,219	9,893	1	,002	1072,585
	Constante	-20,922	14,428	2,103	1	,147	,000
Paso 10 <sup>a</sup>	EDAD	-,079	,048	2,789	1	,095	,924
	PESO	,053	,036	2,184	1	,139	1,055
	ALBUMINA	-2,157	1,087	3,937	1	,047	,116
	PROTEINAST	,885	,647	1,870	1	,171	2,424
	LogTalla	-52,944	23,334	5,148	1	,023	,000
	LogLeucos	4,360	3,065	2,024	1	,155	78,233
	LogGPT	1,941	1,295	2,246	1	,134	6,964
	LogGGT	,818	1,076	,578	1	,447	2,265
	LogFibroscan	6,629	2,110	9,865	1	,002	756,377
	Constante	-14,737	13,300	1,228	1	,268	,000
Paso 11 <sup>a</sup>	EDAD	-,077	,047	2,687	1	,101	,926
	PESO	,055	,036	2,399	1	,121	1,057
	ALBUMINA	-2,282	1,082	4,447	1	,035	,102
	PROTEINAST	,926	,642	2,078	1	,149	2,524
	LogTalla	-50,448	22,759	4,913	1	,027	,000
	LogLeucos	4,578	3,035	2,276	1	,131	97,348
	LogGPT	2,340	1,187	3,887	1	,049	10,380
	LogFibroscan	6,995	2,068	11,446	1	,001	1091,385
	Constante	-15,727	13,343	1,389	1	,239	,000
Paso 12 <sup>a</sup>	EDAD	-,067	,044	2,336	1	,126	,935
	PESO	,058	,036	2,647	1	,104	1,060
	ALBUMINA	-1,574	,921	2,918	1	,088	,207
	LogTalla	-50,695	21,440	5,591	1	,018	,000
	LogLeucos	4,598	3,055	2,265	1	,132	99,279
	LogGPT	2,676	1,197	5,001	1	,025	14,524
	LogFibroscan	6,564	1,999	10,780	1	,001	709,145
	Constante	-12,597	13,021	,936	1	,333	,000
Paso 13 <sup>a</sup>	EDAD	-,059	,042	2,001	1	,157	,943
	PESO	,064	,036	3,195	1	,074	1,066
	ALBUMINA	-1,733	,913	3,606	1	,058	,177
	LogTalla	-44,968	20,718	4,711	1	,030	,000
	LogGPT	2,560	1,138	5,065	1	,024	12,937
	LogFibroscan	5,934	1,935	9,406	1	,002	377,610
	Constante	4,452	6,130	,528	1	,468	85,838

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 14 <sup>a</sup>	PESO	,054	,034	2,497	1	,114	1,055
	ALBUMINA	-1,539	,889	2,995	1	,084	,215
	LogTalla	-32,053	17,822	3,235	1	,072	,000
	LogGPT	2,236	1,073	4,342	1	,037	9,357
	LogFibroscan	5,143	1,763	8,510	1	,004	171,240
	Constante	,024	5,199	,000	1	,996	1,024
Paso 15 <sup>a</sup>	ALBUMINA	-1,586	,882	3,233	1	,072	,205
	LogTalla	-15,743	13,554	1,349	1	,245	,000
	LogGPT	2,097	1,037	4,092	1	,043	8,143
	LogFibroscan	5,753	1,664	11,958	1	,001	315,110
	Constante	,240	5,233	,002	1	,963	1,271
Paso 16 <sup>a</sup>	ALBUMINA	-1,608	,866	3,448	1	,063	,200
	LogGPT	1,963	1,020	3,706	1	,054	7,121
	LogFibroscan	5,649	1,615	12,241	1	,000	284,096
	Constante	-2,843	4,509	,398	1	,528	,058
a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EDAD, PESO, IMC, INR, ALBUMINA, PROTEINAST, LogTalla, LogLeucos, LogPlaquetas, LogTG, LogCOL, LogGOT, LogGPT, LogGGT, LogFA, LogBilTotal, LogBilDirecta, LogFibroscan.							

### Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 2 <sup>a</sup>	Variables	LogTG	,001	1	,970
	Estadísticos globales		,001	1	,970
Paso 3 <sup>b</sup>	Variables	LogTG	,001	1	,974
		LogBilDirecta	,002	1	,964
	Estadísticos globales		,003	2	,998
Paso 4 <sup>c</sup>	Variables	LogTG	,001	1	,973
		LogFA	,002	1	,964
		LogBilDirecta	,001	1	,974
	Estadísticos globales		,005	3	1,000
Paso 5 <sup>d</sup>	Variables	IMC	,036	1	,849
		LogTG	,003	1	,958
		LogFA	,006	1	,936
		LogBilDirecta	,001	1	,978
	Estadísticos globales		,042	4	1,000
Paso 6 <sup>e</sup>	Variables	IMC	,056	1	,813
		LogTG	,001	1	,980
		LogFA	,011	1	,916
		LogBilTotal	,166	1	,684
		LogBilDirecta	,065	1	,799
	Estadísticos globales		,212	5	,999
Paso 7 <sup>f</sup>	Variables	IMC	,026	1	,871
		LogPlaquetas	,266	1	,606
		LogTG	,000	1	,999
		LogFA	,021	1	,886
		LogBilTotal	,109	1	,741
		LogBilDirecta	,021	1	,884
	Estadísticos globales		,470	6	,998
	Variables	IMC	,047	1	,829
Paso 8 <sup>g</sup>		INR	,777	1	,378
		LogPlaquetas	,395	1	,530
		LogTG	,049	1	,824
		LogFA	,002	1	,967
		LogBilTotal	,128	1	,720
		LogBilDirecta	,022	1	,882
	Estadísticos globales		1,270	7	,989
Paso 9 <sup>h</sup>	Variables	IMC	,040	1	,841
		INR	,730	1	,393
		LogPlaquetas	,385	1	,535

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 10 <sup>i</sup>	LogFA	,012	1	,913
	LogBilTotal	,108	1	,743
	LogBilDirecta	,001	1	,979
	Estadísticos globales	2,196	8	,974
	Variables IMC	,016	1	,899
	INR	,937	1	,333
	LogPlaquetas	,189	1	,664
	LogTG	,021	1	,884
	LogCOL	1,048	1	,306
	LogGOT	,832	1	,362
Paso 11 <sup>j</sup>	LogFA	,000	1	,999
	LogBilTotal	,067	1	,795
	LogBilDirecta	,027	1	,871
	Estadísticos globales	3,255	9	,953
	Variables IMC	,040	1	,842
	INR	,769	1	,380
	LogPlaquetas	,136	1	,712
	LogTG	,078	1	,780
	LogCOL	,543	1	,461
	LogGOT	,229	1	,632
Paso 12 <sup>k</sup>	LogGGT	,584	1	,445
	LogFA	,018	1	,892
	LogBilTotal	,010	1	,919
	LogBilDirecta	,013	1	,911
	Estadísticos globales	3,863	10	,953
	Variables IMC	,038	1	,846
	INR	,801	1	,371
	PROTEINAST	2,150	1	,143
	LogPlaquetas	,085	1	,771
	LogTG	,431	1	,511
Paso 13 <sup>l</sup>	LogCOL	,525	1	,469
	LogGOT	,033	1	,857
	LogGGT	,816	1	,366
	LogFA	,156	1	,693
	LogBilTotal	,134	1	,714
	LogBilDirecta	,042	1	,838
	Estadísticos globales	5,436	11	,908
	Variables IMC	,051	1	,822
	INR	,888	1	,346
	PROTEINAST	2,160	1	,142
	LogLeucos	2,363	1	,124
	LogPlaquetas	,000	1	,995
	LogTG	1,880	1	,170
	LogCOL	,412	1	,521
	LogGOT	,070	1	,791

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 14 <sup>m</sup>	Variables	LogFA	,266	1	,606
		LogBilTotal	,221	1	,638
		LogBilDirecta	,014	1	,907
		Estadísticos globales	8,046	12	,782
		EDAD	2,070	1	,150
		IMC	,052	1	,820
		INR	1,486	1	,223
		PROTEINAST	1,689	1	,194
		LogLeucos	1,997	1	,158
		LogPlaquetas	,001	1	,977
		LogTG	1,479	1	,224
		LogCOL	,211	1	,646
		LogGOT	,149	1	,699
		LogGGT	1,050	1	,306
		LogFA	,131	1	,718
		LogBilTotal	,809	1	,368
		LogBilDirecta	,010	1	,919
		Estadísticos globales	9,054	13	,769
Paso 15 <sup>n</sup>	Variables	EDAD	1,278	1	,258
		PESO	2,586	1	,108
		IMC	2,420	1	,120
		INR	2,598	1	,107
		PROTEINAST	2,242	1	,134
		LogLeucos	2,574	1	,109
		LogPlaquetas	,006	1	,936
		LogTG	1,403	1	,236
		LogCOL	,045	1	,832
		LogGOT	,404	1	,525
		LogGGT	1,531	1	,216
		LogFA	,131	1	,717
		LogBilTotal	,505	1	,477
		LogBilDirecta	,002	1	,965
		Estadísticos globales	11,708	14	,630
Paso 16 <sup>o</sup>	Variables	EDAD	,286	1	,593
		PESO	,389	1	,533
		IMC	2,768	1	,096
		INR	2,904	1	,088
		PROTEINAST	2,669	1	,102
		LogTalla	1,373	1	,241
		LogLeucos	1,642	1	,200
		LogPlaquetas	,003	1	,953
		LogTG	,893	1	,345
		LogCOL	,123	1	,726
		LogGOT	,351	1	,553



	Puntuación	gl	Sig.
LogFA	,068	1	,795
LogBilTotal	,674	1	,412
LogBilDirecta	,085	1	,771
Estadísticos globales	12,862	15	,613

- a. Variable(s) eliminada(s) en el paso 2: LogTG.
- b. Variable(s) eliminada(s) en el paso 3: LogBilDirecta.
- c. Variable(s) eliminada(s) en el paso 4: LogFA.
- d. Variable(s) eliminada(s) en el paso 5: IMC.
  
- e. Variable(s) eliminada(s) en el paso 6: LogBilTotal.
- f. Variable(s) eliminada(s) en el paso 7: LogPlaquetas.
- g. Variable(s) eliminada(s) en el paso 8: INR.
- h. Variable(s) eliminada(s) en el paso 9: LogGOT.
- i. Variable(s) eliminada(s) en el paso 10: LogCOL.
  
- j. Variable(s) eliminada(s) en el paso 11: LogGGT.
- k. Variable(s) eliminada(s) en el paso 12: PROTEINAST.
- l. Variable(s) eliminada(s) en el paso 13: LogLeucos.
- m. Variable(s) eliminada(s) en el paso 14: EDAD.
- n. Variable(s) eliminada(s) en el paso 15: PESO.
  
- o. Variable(s) eliminada(s) en el paso 16: LogTalla.

# **Anexo IV: Valores de nuestra muestra de pacientes aplicando el Modelo 10:**

Nº	EDAD	PESO	ALBÚMINA	PROTEÍNA	LogTALLA	LogLEUCOS	LogGPT	LogGGT	LogFibroscan	FS	BH	MODELO 10
2	57	77	4	8	0,23	3,92	1,51	1,46	0,8	6,3	0	0,09
3	58	60	4,3	7,2	0,25	3,81	1,66	1,36	0,63	4,3	1	0
4	35	60	4,4	7,9	0,21	3,77	1,88	1,36	0,61	4,1	1	0,06
5	42	105	4,9	8,4	0,27	3,83	1,89	2,24	1,08	12	1	0,36
7	51	86	4,3	7,7	0,22	4,1	1,46	2,02	0,68	4,8	0	0,19
8	60	65	5,1	8,4	0,22	3,91	1,54	1,89	0,72	5,3	1	0,01
9	54	49	4,4	8,3	0,23	3,64	1,38	1,28	0,52	3,3	1	0
10	35	77	4,4	7,3	0,24	4,04	1,38	1,11	0,71	5,1	0	0,04
11	61	72	4,4	7,3	0,23	3,74	1,98	2,44	1,12	13,3	1	0,2
12	31	65	4,1	6,4	0,22	3,71	1,87	1,82	1,01	10,2	1	0,36
13	44	68	5,1	7,9	0,24	3,93	1,34	1,52	0,85	7,1	1	0,01
14	38	70	4,7	7,7	0,23	3,81	1,59	1,83	0,77	5,9	0	0,04
15	48	70	4,3	7,6	0,23	3,81	1,85	1,54	1,02	10,4	1	0,21
16	35	68	4,4	7,6	0,26	3,82	1,78	1,96	0,76	5,7	0	0,02
17	51	57	4,4	7,4	0,19	3,75	1,57	1,2	0,64	4,4	0	0,02
19	48	64	4,9	7,8	0,25	3,78	1,81	1,4	0,6	4	1	0
20	33	65	4,2	7,9	0,21	3,61	1,7	1,53	0,56	3,6	1	0,04
21	34	78	5	7,9	0,22	3,78	1,72	1,93	0,81	6,5	1	0,12
22	46	72	4,6	7,1	0,23	3,8	1,88	1,99	1,06	11,5	1	0,18
23	25	60	4,7	7,4	0,2	3,61	1,56	1,64	0,72	5,2	0	0,06
24	53	78	4,4	7,5	0,23	3,9	1,56	1,57	0,76	5,8	1	0,03
25	44	63	4,9	7,9	0,18	3,79	1,66	1,49	0,76	5,8	1	0,12
26	51	56	4,6	7,5	0,19	3,66	1,71	1,43	0,82	6,6	1	0,04
27	28	55	4,2	7,2	0,24	3,65	1,66	1,67	0,67	4,7	0	0,01
28	57	65	4,8	7,6	0,2	3,76	2,06	1,94	1,13	13,6	1	0,37
29	37	83	4,9	7,7	0,23	3,81	1,59	1,93	0,8	6,3	1	0,07
30	38	75	4,2	7,3	0,24	3,94	1,62	1,52	0,86	7,3	1	0,14
32	54	59	4,6	8,2	0,21	3,83	1,4	1,67	1,15	14,1	1	0,22
34	50	75	4,4	8,6	0,26	3,66	2,29	1,68	0,82	6,6	1	0,04
35	44	55	4,2	8,8	0,23	3,9	1,9	2,09	0,72	5,3	0	0,17
36	41	90	4,2	7,4	0,22	3,88	1,77	1,54	0,89	7,7	0	0,54
38	47	65	4,5	8,3	0,22	3,79	1,63	1,86	0,9	7,9	1	0,14
39	45	87	4,1	7,7	0,24	3,99	1,83	2,71	0,93	8,6	1	0,71
40	27	85	4,5	7,9	0,24	3,71	1,86	1,36	0,85	7,1	0	0,22
41	39	75	4,2	9,9	0,21	3,88	2,37	1,34	0,79	6,1	1	0,93
42	41	75	4,9	8,2	0,25	3,71	1,77	1,49	0,86	7,2	0	0,02
45	46	60	4,2	6,9	0,19	3,89	1,36	1,28	0,83	6,7	1	0,11
46	47	58	4,7	8,2	0,21	3,79	1,88	1,77	0,96	9,2	0	0,2
47	48	65	4,6	8,1	0,23	3,62	2,19	1,51	0,67	4,7	1	0,01
48	53	70	4,9	8	0,23	3,78	1,83	1,7	0,86	7,2	1	0,02
49	60	90	4,3	7,5	0,24	3,85	2,05	1,68	0,94	8,8	1	0,16
50	23	85	4,7	7,5	0,27	3,96	2,15	1,6	0,72	5,3	1	0,09
51	28	67	5	7,9	0,24	3,81	2,27	1,49	0,79	6,1	1	0,08
52	29	47	4,2	7,7	0,2	3,89	1,51	1,18	0,79	6,1	1	0,22
53	35	54	4,7	8,2	0,23	3,79	2,17	1,46	0,65	4,5	0	0,03

Nº	EDAD	PESO	ALBÚMINA	PROTEÍNA	LogTALLA	LogLEUCOS	LogGPT	LogGGT	LogFibroscan	FS	BH	MODELO
												10
58	29	70	4,8	8,1	0,25	3,93	1,54	1,56	0,72	5,3	1	0,03
59	39	65	4,5	8,6	0,22	3,93	1,61	1,3	0,78	6	0	0,16
60	35	96	4,5	7,7	0,26	3,77	1,88	2,02	0,98	9,6	1	0,3
61	40	73	4,5	7,4	0,25	3,72	1,69	1,6	0,82	6,6	1	0,02
63	58	72	4,5	7	0,23	3,91	2,06	1,57	0,72	5,2	1	0,02
64	30	70	4,8	7,8	0,26	3,75	1,85	1,85	0,26	1,8	1	0
65	32	50	4,2	6,9	0,21	3,76	1,59	1,38	0,72	5,3	0	0,04
67	41	72	4,3	7,6	0,23	3,92	1,76	2,06	0,87	7,4	1	0,28
68	39	85	5	9	0,26	3,85	2,2	1,76	0,71	5,1	1	0,06
69	50	60	4,5	7,7	0,18	3,8	1,88	1,52	0,76	5,7	0	0,19
70	58	73	4,3	7	0,21	3,87	1,69	1,2	0,54	3,5	0	0,01
72	43	57	4,1	7,8	0,21	3,82	1,66	1,4	0,77	5,9	1	0,11
73	34	63	4,8	7,4	0,2	3,61	1,92	1,54	0,85	7,1	1	0,11
74	29	75	4,7	7,8	0,24	3,8	1,96	1,62	0,67	4,7	1	0,05
75	54	83	4,5	7,5	0,27	3,82	1,69	1,48	0,7	5	1	0
76	44	67	4,3	8,6	0,21	3,72	1,32	1,04	0,83	6,7	1	0,09
77	42	73	4,8	8,1	0,23	3,9	1,6	1,51	0,88	7,6	1	0,09
79	59	70	4,4	7,1	0,24	3,65	1,98	1,57	0,97	9,4	1	0,02
80	51	55	4,5	7,9	0,19	3,94	1,65	1,58	0,87	7,4	1	0,23
81	35	74	4,8	8,4	0,23	3,99	1,73	1,46	0,83	6,8	1	0,23
82	45	60	4,1	6,9	0,2	3,66	1,38	1,79	0,82	6,6	1	0,05
83	60	60	4,2	7,3	0,2	3,72	2,16	2	1,32	21,1	1	0,79
84	54	76	4,6	7,8	0,23	3,78	2,33	1,96	1	10,1	1	0,28
85	47	74	4,2	8,2	0,2	3,93	2,2	1,88	0,95	8,9	1	0,91
86	55	73	4,7	7,7	0,23	3,7	1,38	1,38	0,68	4,8	1	0
87	43	96	4,4	7,9	0,23	3,81	1,66	1,36	0,8	6,3	1	0,19
88	44	63	4,2	8,2	0,23	3,89	1,56	1,49	0,79	6,2	0	0,08
89	46	74	4,4	7,4	0,23	4,01	1,57	1,79	0,63	4,3	1	0,03
91	44	80	4,6	7,9	0,23	3,73	2,04	2,22	0,8	6,3	0	0,15
92	53	65	4,9	8,5	0,21	3,68	2,41	1,76	0,73	5,4	1	0,07
93	45	67	5	8	0,21	3,66	1,68	1,62	0,68	4,8	1	0,01
94	35	56	4,4	7,7	0,22	3,64	1,97	1,2	0,9	8	1	0,1
95	42	73	4,6	7,1	0,24	3,88	1,76	1,54	0,81	6,5	0	0,03
98	41	60	4,3	7,5	0,23	3,73	1,15	1,32	0,92	8,4	1	0,02
99	45	75	4,6	7,7	0,26	3,72	1,57	1,3	0,93	8,6	1	0,01
104	47	63	4,3	7,6	0,23	3,67	1,88	1,59	0,76	5,8	0	0,02
105	46	72	4,6	8,5	0,23	3,93	2,14	1,91	0,6	4	1	0,09
106	46	54	4,3	7,8	0,21	3,79	1,59	1,45	0,67	4,7	0	0,02
108	49	78	4,7	8,1	0,19	3,91	1,7	1,58	0,56	3,6	0	0,1
110	41	73	4,9	8,4	0,23	3,94	2,03	2,28	0,86	7,3	1	0,32
112	54	79	5,1	8,2	0,24	3,73	1,36	1,41	0,64	4,4	1	0
113	46	85	4,4	8,1	0,23	3,87	1,63	1,34	0,72	5,3	1	0,08
114	51	67	4,5	7,9	0,21	3,9	1,65	1,58	0,67	4,7	1	0,04
115	44	73	4,8	8	0,26	3,72	1,82	1,6	0,91	8,1	1	0,01
116	44	68	4	6,8	0,19	3,86	1,72	1,23	0,65	4,5	1	0,14
117	54	63	4,9	8,4	0,2	3,81	1,84	1,56	0,79	6,2	1	0,06
118	44	74	4,1	7,9	0,23	3,82	2,51	2,3	0,72	5,2	1	0,46

N°	EDAD	PESO	ALBÚMINA	PROTEÍNA	LogTALLA	LogLEUCOS	LogGPT	LogGGT	LogFibroscan	FS	BH	MODELO
												10
121	53	67	4,3	8,3	0,2	3,54	1,79	1,8	0,98	9,6	1	0,27
122	43	73	4,7	7,8	0,23	3,71	2,08	1,83	0,78	6	1	0,06
123	60	76	4,2	8,4	0,21	3,73	1,96	1,36	0,94	8,7	1	0,31
124	40	70	4	7,1	0,26	4	2,01	1,61	0,88	7,6	1	0,14
1	50	83	4,4	7,9	0,21	3,7	1,59	1,86	1,36	22,8	3	0,86
6	60	72	4	7,5	0,19	3,83	1,91	2,19	1,41	25,7	3	0,98
18	49	85	4,1	9	0,26	3,83	2,25	2,36	1,06	11,4	3	0,78
31	47	100	4,1	8,8	0,23	3,83	2,11	2,22	1,52	32,8	4	1
33	52	65	4,4	7,9	0,19	3,6	1,71	1,64	0,72	5,3	2	0,06
37	51	90	4,6	7,3	0,24	3,88	1,57	1,86	0,96	9,1	2	0,09
43	52	55	4,4	8	0,18	3,94	1,57	1,52	0,91	8,1	2	0,41
44	53	80	3,7	7,7	0,21	3,7	2,02	1,88	1,16	14,3	4	0,91
54	40	65	4,2	7,5	0,2	3,67	1,64	1,23	0,64	4,4	2	0,05
56	54	75	4,2	8,8	0,2	4	1,9	2,09	0,82	6,6	2	0,8
57	51	86	4,9	8,2	0,2	3,71	1,99	1,95	1,25	17,6	3	0,86
62	25	80	4,3	7,8	0,27	3,83	1,84	1,95	1,05	11,3	2	0,42
66	47	73	5,3	9	0,23	3,82	2,61	1,9	1,15	14,1	2	0,66
71	52	80	4,7	7,5	0,26	3,95	1,84	2,23	1,09	12,2	2	0,12
78	48	75	4,4	8,2	0,23	3,98	2,2	1,72	1,46	29,1	4	0,98
90	44	69	3,7	7,4	0,24	3,81	2,23	2,23	1	10,1	2	0,67
96	35	56	4,6	8	0,21	3,78	2,04	2,15	0,83	6,7	2	0,31
97	57	72	3,9	7,2	0,2	3,86	2,13	1,87	0,79	6,1	2	0,42
100	40	85	4,7	7,6	0,24	3,97	1,77	1,65	1	10,1	2	0,31
101	43	63	4,5	8,2	0,21	3,87	2,17	1,41	1,01	10,3	2	0,64
102	45	75	4,4	8,6	0,23	3,74	2,05	2,53	0,83	6,7	2	0,37
103	53	93	3,8	8,7	0,23	3,74	2,4	1,73	1,29	19,3	3	0,99
107	50	63	4	7	0,2	3,88	2,33	1,96	1,27	18,8	3	0,96
109	53	67	3,9	7,2	0,22	4,06	2,71	2,53	0,91	8,1	2	0,88
111	46	80	4,8	7,9	0,22	3,83	1,96	1,72	0,81	6,5	2	0,13
120	50	85	4,1	6,8	0,24	3,99	1,76	2,2	1,15	14	3	0,63

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bruguera M. y Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc). 2006; 127 (3):113-7: 113-116.
2. Riestra S, Fernández E., Leiva P, García S., Ocio G. and Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of Northern Spain. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2001, Vol. 13 No5: 477-481.
3. Huarte M.P., Casi M.A. Virología, pruebas diagnósticas, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHC. An Sist. Sanit. Navar. 2004 Vol.27, Suplemento 2: 41-49.
4. Chimenó M., Chocarro A., Brezmes P., Ochoa C. y Pérez J. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en la población general. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20 (2): 64-7: 64-67.
5. Echevarria, JM; León, P. Follow up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(1): 20-5.
6. Messina, J; Humphreys, I; Flaxman, A; Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C virus Genotypes. Hepatology, 2014. Article in press.
7. Pena M.J., Molina L., Hortal L., Gallego R., Rodríguez J.L., Pérez M.C, Palop L., Fiuza M.D. and Lafarga B. Epidemiologic study of infection by hepatitis C virus in a hemodialysis unit. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000 Dec; 18(10): 406-9.
8. Gisbert J.P., García-Buey L., Pajares J.M. and Moreno-Otero R. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2003; 125: 1723-1732.

9. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 1999; 31: (Suppl.1):3-8.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002- June 10-12, 2002. *Hepatology*, Vol. 36, No 5, Suppl 1, 2002: S3-S15.
11. Kim W.R. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes and Infection* 4 (2002) 1219-1225.
12. Beld M., Sentjens R., Rebers S., Weel J., Wertheim-Van Dillen P., Sol C. and Boom R.. Detection and Quantitation of Hepatitis C Virus RNA in Feces of Chronically Infected Individuals. *Journal of Clinical Microbiology*, Sept.2000: 3442-3444.
13. Micallef J.M., Kaldor J.M. and Dore G.J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*, 2006, 13: 34-41.
14. Lauer G.M. and Walker B.D. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*, Vol.345, No. 1 July 5, 2001: 41-52.
15. Poynard T., Ratziu V., Benhamou Y., Opolon P., Cacoub P. y Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Bailiere`s Clinical Gastroenterology* Vol.14, No.2, 2000: 211-228.
16. Friedman S.L. Liver fibrosis-from bench to bedside. *Journal of Hepatology* 38 (2003): S3-S53.
17. Bataller R. and Brenner D.A.. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* Vol.115, No.2 February 2005: 209-218.
18. Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *Journal of Hepatology* 1999, 31: 1120-1130.

19. Fattovich G., Giustina G., Degos F., Tremolada F., Diodati G., Almasio P., Nevens F., Solinas A., Mura D., Brouwer J.T., Thomas H., Njapoum C., Casarin C., Bonetti P., Fuschi P., Basho J., Tocco A., Bhalla A., Galassini R., Noventa F., Schalm S.W. and Realdi G. Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type C: A Retrospective Follow-up Study of 384 Patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
20. Legler T.J., Riggert J., Simson G., Wolf C., Humpe A., Munzel U., Uy A., Köhler M. and Heermann K. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* Vol.40, October 2000: 1192-1197.
21. López-Vélez R., Huerga H. and Turrientes M.C. Infectious Diseases in Immigrants from the Perspective of a Tropical Medicine Referral Unit. *Am. J. Trop. Hyg.*, 69(1), 2003: 115-121.
22. Solís Herruzo J.A. Indicaciones actuales de la biopsia hepática. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(2): 122-139.
23. Palacios Pérez A. y Salmerón Escobar J. Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico y el control de la hepatitis C crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30(7): 402-407.
24. Gebo K.A, Herlong H.F., Torbenson M.S., Jenckes M.W., Chander G., Ghanem K.G., El-Kamary S.S., Sulkowski M. and Bass E.B. Role of Liver Biopsy in Management of Chronic Hepatitis C: A Systematic Review. *Hepatology*, Vol. 36, No.5, suppl. 1, 2002: S161-S172.
25. Dienstag J.L. The Role of Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, Vol. 36, No.5, suppl. 1, 2002: S152-S160.



26. Afdhal N.H. and Nunes D. Evaluation of Liver Fibrosis: A Concise Review. American Journal of Gastroenterology 2004: 1160-1174.
27. Bravo A.A., Sheth S.G. and Chopra S. Liver Biopsy. N Engl J Med, Vol.344, No.7 February 15, 2001:495-500.
28. Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G. and Giusti G. Complications Following Percutaneous Liver Biopsy. A Multicentre Retrospective Study on 68 276 Biopsies. Journal of Hepatology, 1986; 2: 165-173.
29. McGill D.B., Rakela J., Zinsmeister A.R. and Ott B.J. A 21-Year Experience with Major Hemorrhage after Percutaneous Liver. Gastroenterology 1990; 99: 1396-1400.
30. Rockey Don C, Caldwell H. Liver Biopsy. Hepatology, March 2009, 1017-1044.
31. Cooperative Study Group. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. Hepatology July 1994: 15-20.
32. Sebastiani G., Halfon P., Castera L., Ool S., Thomas D.I., Mangia A., Marco V., Pirisi M., Voiculescu M., Guido M., Bourliere M., Noventa F. and Alberti A. SAFE Biopsy: A Validated Method for Large-Scale Staging of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Hepatology, June 2009: 1821-1827.
33. Bedossa P., Dargere D. and Paradis V. Sampling Variability of liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Hepatology, December 2003: 1449-1457.
34. Bedossa P. and Poynard T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. Hepatology August 1996: 289-293.
35. Wiese M., Grüngreiff K., Güthoff W., Lafrenz M., Oesen U. And Porst H. Outcome in a hepatitis C (genotyp 1b) single source outbreak in Germany-a 25-year multicenter study. Journal of Hepatology 43 (2005): 590-598.

36. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., Feng Z., Reddy K. and Schiff E. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 97, No. 10 2002.
37. Scheuer P. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*, 1991; 13: 372-374.
38. Knodell R., Ishak K., Black W., Chen T., Craig R., Kaplowitz N., Kiernan T. and Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for Assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* Vol. 1, No. 5, 1981: 431-435.
39. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R., Phillips M.J., Portmann B., Poulsen H., Scheuer P., Schmid M. and Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995; 22: 696-699.
40. Bonny C., Rayssiguier R., Ughetto S., Aublet-Cuvelier B., Baranger J., Blanchet G., Delteil J., Hautefeuille P., Lapalus F., Montanier P., Bommelaer G. and Abergel A. Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 27: 1-4.
41. Rozario R. and Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *Journal of Hepatology* 38 (2003): 223-229.
42. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A. and Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology* 39 (2003): 239-244.

43. Rousselet M., Michalak S., Dupre F., Croué A., Bedossa P., Saint-André J., Calès P. and Hepatitis Network 49. Sources of Variability in Histological Scoring of Chronic Viral Hepatitis. *Hepatology*, February 2005: 257-264.
44. Brunetti E., Silini E., Pistorio A., Cavallero A., Marangio A., Bruno R. and Filice C. Coarse vs. Fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 40 (2004): 501- 506.
45. Petz D., Klauck S., Röhl F., Malfertheiner P., Roessner A. and Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchows Arch* (2003) 442: 238-244.
46. McHutchison J., Blatt L., de Medina M., Craig J., Conrad A., Schiff E., Tong M. and the consensus interferon study group. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2000) 15: 945-951.
47. Guéchet J., Laudat A., Loria A., Serfaty L., Poupon R. and Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clinical Chemistry* 42; 4 (1996): 558-563.
48. Murawaki Y., Ikuta Y., Okamoto K., Koda M. and Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and Trading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001; 36: 399-406.
49. Halfon P., Bourlière M., Pénaranda G., Deydier R., Renou C., Botta-Fridlund D., Tran A., Portal I., Allemand I., Rosenthal-Allieri A. and Ouzan D. Accuracy

- of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comparative Hepatology* 2005, 4:6.
50. Parés A., Deulofeu R., Giménez A., Caballería LL., Bruguera M., Caballería J., Ballesta A. and Rodés J. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* December 1996: 1399-1401.
  51. Suzuki a., Angulo P., Lymp J., Li D., Satomura S. and Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for sever hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2005: 25: 779-786.
  52. Murawaki Y., Koda M., Okamoto K., Mimura K. and Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and hepatology* (2001) 16: 777-781.
  53. Rockey C. and Bissel M. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*, February 2006: S114-120.
  54. Sebastiani G. and Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006, June 21; 12 (23). 3682-3694.
  55. Walsh K., Fletcher A., MacSwen R. and Morris A. Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2000; 32: 325-330.
  56. Boeker K., Haberkorn C., Michels D., Flemming P., Manns M. and Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clinica Chimica Acta* 316 (2002): 71-81.

57. Patel K., Gordon S., Jacobson I., Hézod C., Oh E., Smith K., Pawlotsky J. and McHutchison J. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology* 41 (2004): 935-942.
58. Leroy V., Monier F., Bottari S., Trocme C., Sturm N., Hilleret M., Morel F. and Zarski J. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and Hyaluronic acid. *American Journal of Gastroenterology* 2004: 271-279.
59. Wai Ch., Greenson J., Fontana R., Kalbfleisch J., Marrero J., Conjeevaram H. and Lok A. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Vol. 38, No. 2, 2003: 518-526.
60. Forns X., Ampurdanès S., Llovet J., Aponte J., Quintó LL., Martínez-Bauer E., Bruguera M., Sánchez-Tapias J.M. and Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, Vol. 36, No. 4, 2002: 986-992.
61. Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y. and Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*, Vol. 357, April 7 (2001): 1069-1075.
62. Lichtinghagen R. and Bahr M. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 4 (5), (2004): 715-726.
63. Poynard T., McHutchison J., Manns M., Myers R. and Albrecht J. Biochemical Surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin. *Hepatology*, August 2003: 481-492.

64. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V., Chevret S., Jardel C., Moussalli J., Messous D. and Degos F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *Journal of Viral Hepatitis*, 2002, 9: 128-133.
65. Parkes J., Neil I., Roderick P and Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 44 (2006): 462-474.
66. Giannini E., Risso D., Botta F., Chiarbonello B., Fasoli A., Malfatti F., Romagnoli P., Testa E., Ceppa P and Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-Alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-Related chronic liver disease. *Arch Intern Med/Vol. 163*, Jan 27 (2003): 218-224.
67. Myers R., de Torres M., Imbert-Bismut F., Ratziu V., Charlotte F. and Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 48, No. 1 (January 2003): 146-153.
68. Islam S., Antonsson L., Westin J. and Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005; 40: 867-872.
69. Sud A., Hui J., Farrell G., Bandara P., Kench J., Fung C., Lin R., Samarasinghe D., Liddle Ch., McCaughan G. and George J. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*, May 2004: 1239-1247.
70. González Guilabert M.I., Hinojosa Mena-Bernal C., del Pozo González J. y del Pozo Pérez M.A. Estudio retrospectivo de la capacidad de evaluación de fibrosis hepática del fibroscan, APRI, FIB-4 y FORNS con referencia a la biopsia

- hepática de pacientes con hepatitis crónica C, mono y coinfectados con VIH. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33 (6): 425-432.
71. Portilla J., López-Burgos A., Saiz de la Hoya Zamácola P., Sánchez Payá J., Bedía Collantes M., Faraco Atienza I. y Lissen E. Utilidad de 2 modelos bioquímicos predictivos del grado de fibrosis hepática en la población penitenciaria con hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32 (6): 387-394.
  72. Callewaert N., Vlierberghe H., Hecke A., Laoy W., Delanghe J. and Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis *Nature Medicine* Vol. 10, No. 4 (2004): 429-434.
  73. Colli A., Cocciolo M., Riva C., Martinez E., Prisco A., Pirola M. and Bratina G. Abnormalities of doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic live disease: correlation with histologic findings. *AJR*: 162, April 1994: 833-837.
  74. Colli A., Fraquelli M., Andreoletti M., Marino B., Zuccoli E. and Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection- analysis of 300 cases. *Radiology*, April 2003. Vol.227, No.1: 89-94.
  75. Mathiesen U.L., Franzén L.E., Aselius H., Resjö M., Jacobsson L., Foberg U., Frydén A. and Bodemar G. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalitis of liver transaminases. *Digest Liver Dis* 2002; 34: 516-522.
  76. Lun-Gen Lu, Min-De-Zeng, Mo-Bin Wan, Cheng-Zhong Li, Yi-Min Mao, Ji-Qiang Li, De-Kai Qiu, Ai-Ping Cao, Jun Ye, Xiong Cai, Cheng-Wei Chen, Ji-Yao Wang, Shan-Ming Wu, Jin-Shui Zhu and Xia-Qiu Zhou. Grading and

- staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 200; 9 (11): 2574-2578.
77. Barutcu Saygili O., Tarhan N.C., Yildirim T., Serin E., Ozer B. and Agildere A.M. Value of computed tomography and magnetic resonance imaging for assessing severity of liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *European Journal of Radiology* 54 (2005): 400-407.
  78. Muthupillai R. and Ehman R.L. Magnetic resonance elastography. *Nature Medicine*, Vol. 2, No. 5, May 1996: 601-603.
  79. Yin M., Talwalkar J., Glaser K., Manduca A., Grimm R., Rossman P., Fidler J. and Ehman R. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 1207-1213.
  80. Rouvière O., Yin M., Dresner M.A., Rossman P., Burgart L., Fidler J. and Ehman R. MR Elastography of the liver: Preliminary results. *Radiology*; Vol. 240. No.2 August 2006: 440-448.
  81. Huwart L., Peeters F., Sinkus R., Annet L., Salameh N., Beek L., Horsmans Y. and Van Beers B. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006; 19: 173-179.
  82. Seeff L., Blaine Hollinger F., Alter H., Wright E., Cain C., Buskll Z., Ishak K., Iber F., Toro D., Samanta A., Koretz R. and Perrillo R. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated Non-A, Non-B, and type C hepatitis: A national heart, lung, and blood institute collaborative study. *Hepatology* Vol. 33, No. 2, 2001: 455-463.
  83. Alter H. HCV natural history: The retrospective and prospective in prspective. *Journal of Hepatology* 43 (2005): 550-552.



84. Kamitsukasa H., Harada H., Tanaka H., Yagura M., Tokita H. and Ohbayashi A.  
Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis  
C. *Hepatology*, Vol. 41, No. 4, 2005: 819-825.
85. Bonekamp S., Kamel I., Solga S. And Clark J. Can imaging modalities diagnose  
and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately. *Journal of Hepatology* 50  
(2009): 17-35.
86. Castéra L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M.,  
Darriet M., Couzigou P. and De Lédighen V. Prospective comparison of  
transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of  
fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
87. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis Ch., Mal F., Kazemi F., de  
Lédighen V., Marcellin P., Dhumeaux D., Trinchet J. and Beaugrand M.  
Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients  
with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Vol. 41, No. 1, 2005: 48-54.
88. Foucher J., Chanteloup E., Verginol J., Castéra L., Le Bail B., Adhoute X., Bertt  
J., Couigou P. and de Lédighen V. Diagnosis of cirrhosis by transient  
elastography (fibroScan): a prospective study. Foucher, Chanteloup, Vergniol, et  
al: 403-408.
89. Foucher J., Castéra L., Bernard P., Adhoute X., Laharie D., Bertet J., Couzigou  
P. and de Lédighen V. Prevalence and factor associated with failure of liver  
stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114  
examinations. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, Vol.  
18, No. 4: 411-412.
90. Poynard T., Ingiliz P., Elkrief L., Munteanu M., Lebray P., Morra R., Messous  
D., Bismut F., Roulot D., Benhamou Y., Thabut D. and Ratzu V. Concordance

- in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. December 2008; Vol. 3; Issue 12 e3857: 1-8.
91. Kettaneh A., Marcellin P., Douvin C., Poupon R., Ziol M., Beaugrand M and de Lédighen V. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *Journal of Hepatology* 46 (2007): 628-634.
  92. Takeda T., Yasuda T., Nakayama Y., Nakaya M., Kimura M., Yamashita M., Sawada A., Abo K., Takeda S., Sakaguchi H., Shiomi S., Asai H. and Seki S. Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006. December 28; 12 (48): 7768-7773.
  93. Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G. and Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973.
  94. Ganne-Carrié N., Ziol M., de Ledinghen V., Douvin C., Marcellin P., Castera L., Dhumeaux D., Trinchet J. and Beaugrand M. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*, Vol. 44, No. 6, 2006: 1511-1517.
  95. Moreno-Otero R., Trapero-Marugan M. and Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *www.gutjnl.com* : 1055-1056.
  96. Beaugrand M., Ziol M., Verdier J., Sandrin L., Fournier C., Biaggi-Frassati A., Poulet B., Trinchet J., Mal F., Christidis Ch., Kazemi F., Grando V., Ganne V. and Palau R. Liver elasticity measurement by ultrasonic transient elastography: a

- new non-invasive method for assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Hepatology*, Vol. 38, No. 4, Suppl. 1, 2003: 438A-439A.
97. Kawamoto M., Mizuguchi T., Katsuramaki T., Nagayama M., Oshima H., Kawasaki H., Nobuoka T., Kimura Y. and Hirata K. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006 July 21; 12(27): 4325-4330.
  98. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, Vol. 240, 3 June 1988: 1285-1293.
  99. de Lédinghem V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M., Roulot D., Marcellin P., Dhumeaux D. and Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, Vol. 41, No. 2, February 1 2006: 175-179.
  100. Kazemi F., Kettaneh A., N'kontchou G., Pinto E., Ganne-Carrie N., Trinchet J. and Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *Journal of Hepatology* 45 (2006): 230-235.
  101. Posthouwer D., Mauser-Bunschoten E.P., Fischer K., Van Erpecum K.J. and de Kneegts R.J. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 25-30.
  102. Transient elastography for diagnosis of portal hypertension in liver cirrhosis: is there still a role for hepatic venous pressure gradient measurement? *Hepatology*, Vol. 45, No. 5, 2007: 1087-1090.
  103. Carrión J., Navasa M., Bosch J., Bruguera M., Gilabert R. and Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal

- hypertensión in patients with hepatitis C recurrence alter liver transplantation. Liver Transplantation 12; 2006: 1791-1798.
104. Masuzaki R., Tateishi R., Yoshida H., Goto E., Sato T., Ohki T., Imamura J., Goto T., Kanai F., Kato N., Ikeda H., Shiina S., Kawabe T. and Omata M. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology, Vol. 49, No. 6, 2009: 1954-1961.
  105. Corpechot Ch., El Naggar A., Poujol-Robert A., Ziol M., Wendum D., Chazouillères O., de Lédighen V., Dhumeaux D., Marcellin P., Beaugrand M. and Poupon R. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology, Vol. 43, No. 5, 2006: 1118-1124.
  106. Berends M., Snoek J., de Jong E., Van Krieken J., de Knecht R., van Oijen M., van de Kerkhof P. and Drenth J. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: fibrotest predicts the presence and fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. Liver International ISSN 1478-3223: 639-645.
  107. Laharie D., Zerbib F., Adhoute X., Boué-Lahorgu X., Foucher J., Castéra L., Rullier A., Bertet J., Couzigou P., Amouretti M. and de Lédighen V. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexat. Aliment Pharmacol Ther 23: 1621-1628.
  108. Castera L., Foucher J., Bertet J., Couzigou P. and de Ledinghen V. FibroScan and fibrotest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. Hepatology, February 2006: 373-374.

109. Colletta C., Smirne C., Fabris C., Toniutto P., Rapetti R., Minisini R. and Pirisi M. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology*, Vol. 42, No. 4, 2005: 838-845.
110. Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J., Heathcote J., Lai M., Gane E., O'grady J., Reichen J., Diago M., Lin A., Hoffman J. and Brunda M. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 343, No. 23, 2000: 1666-1672.
111. Martinez S., Crespo G., Navasa M. and Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*, Vol. 53, No. 1, 2011: 325-335.
112. Freeman A., Dore G., Law M., Thorpe M., Overbeck J., Lloyd A., Marinos G. and Kaldor J. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, Vol. 34, No. 4, 2001: 809-816.
113. Barreiro P., Martín-Carbonero L., Núñez M., Rivas P., Morente A., Simarro N., Labarga P., González-Lahoz J. and Soriano V. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *CID* 2006;42 (1 April): 1032-1039.
114. Poynard T., Bedossa P. and Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Vol. 349, March 22, 1997: 825-832.
115. AETS- Julio 2009. Elastografía de transición (fibroscan®) en el diagnóstico de la fibrosis hepática. Revisión sistemática y meta-análisis.

116. Elliot B; Laurent Castera; Nezam H. Afdhal. Fibroscan (Vibration-Controlled Transient Elastography): Where does it stand in the United States Practice? Article in press. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
117. Bonder, A; Afdhal, N. Utilization of Fibroscan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* (2014) 16: 372.
118. Abd El Rihim A; Fouad R. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology* 14 (2013): 44-50.
119. Sasso, M; Miette, V. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2012): 36, 13-20.
120. Trifan, A; Cojocariu, C. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Rev Med Chir Soc Med Nat* (2012), vol 116, 1.
121. Afdhal, N. Genetics of Hepatic Fibrosis: epidemiology, progression and risk stratification. *American Association for the Study of Liver diseases*. 2012.
122. Hyung Kim, J; Kim, M. Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver International* ISSN 1478- 3223.
123. Ptanwala, I. A high quality transient elastography service can successfully be delivered by healthcare assistant. *Gut* 2014; 63 (Supl): A1- A288.
124. Sik K; Kim, S; Clinical applications of transient elastography. *Clinical and molecular Hepatology* 2012; 18; 163-1173.

